

BEST AVAILABLE COPY

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP2004/011065

03. 8. 2004

REC'D 30 SEP 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 7月31日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-205114
[ST. 10/C]: [JP2003-205114]

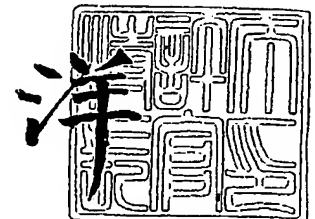
出 願 人
Applicant(s): ゼリア新薬工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月16日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3083555

【書類名】 特許願
【整理番号】 P03251507
【あて先】 特許庁長官 殿
【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大里郡江南町押切 2 5 1 2 - 1 ゼリア新薬工業
株式会社中央研究所内

【氏名】 長澤 正明

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大里郡江南町押切 2 5 1 2 - 1 ゼリア新薬工業
株式会社中央研究所内

【氏名】 川瀬 伸雄

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大里郡江南町押切 2 5 1 2 - 1 ゼリア新薬工業
株式会社中央研究所内

【氏名】 田中 伸幸

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大里郡江南町押切 2 5 1 2 - 1 ゼリア新薬工業
株式会社中央研究所内

【氏名】 中村 英樹

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大里郡江南町押切 2 5 1 2 - 1 ゼリア新薬工業
株式会社中央研究所内

【氏名】 続池 直樹

【特許出願人】

【識別番号】 000108339

【氏名又は名称】 ゼリア新薬工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 110000084

【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所

【代表者】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100068700

【弁理士】

【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100089048

【弁理士】

【氏名又は名称】 浅野 康隆

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】

【識別番号】 100117156

【弁理士】

【氏名又は名称】 村田 正樹

【選任した代理人】

【識別番号】 100111028

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 博人

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

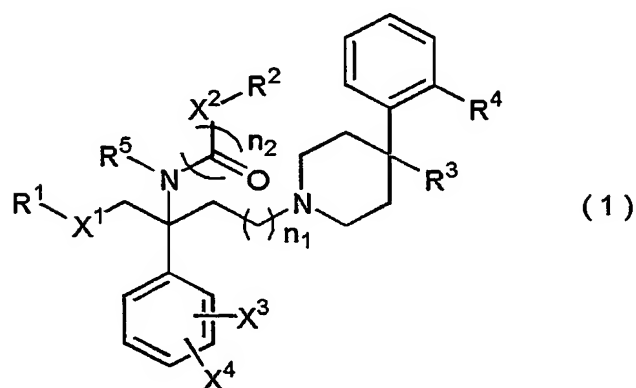
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンジルアミン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1) :

【化 1】



[式中、 X^1 は、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NH-$ 又は $-O-$ を示し； X^2 は、単結合、 $-NH-$ 、アミド結合、エステル結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-CO-$ を示し； X^3 及び X^4 は、各々独立してハロゲン原子を示し； R^1 は、水素原子、低級アルキル基、1～3個のハロゲン原子もしくはシアノ基が置換していてもよいフェニル基、1～3個の低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基が置換していてもよいベンジル基、1～3個の低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基が置換していてもよいベンゾイル基、1～5個のハロゲン原子もしくはアミノ基が置換していてもよい低級アルカノイル基、水酸基、カルバモイル基、低級アルキルスルホニル基又は低級アルコキシカルボニルアルキル基を示し； R^2 は、水素原子、低級アルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数6～14のシクロアルキル-アルキル基、炭素数6～14のアリール基、炭素数7～16のアラルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基が置換した炭素数7～16のアラルキル基、フルオレニル残基、インダニル残基、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル残基、キサントニル残基、ピペリジノ基、モルホリノ基、テトラヒドロイソキノリル基（これらの基の環上水素原子は、1～5個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい）又はフェニル基もし

くは炭素数1~6の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基を示し； R^3 が低級アルカノイルアミノ基、アミノ低級アルカノイル基又はアミノ低級アルカノイルアミノ基を示すとき、 R^4 は水素原子を示すか、又は R^3 と R^4 とが一緒になって $-SOCH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 、 $-NHCOCH_2-$ 又は $-CH(OH)CH_2-$ を示し； R^5 は、水素原子又は低級アルキル基を示し； n_1 は1又は2を示し； n_2 は0又は1を示す。]

で表わされるベンジルアミン誘導体又はその塩。

【請求項2】 R^3 と R^4 とが一緒になって $-SOCH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 、 $-NHCOCH_2-$ 又は $-CH(OH)CH_2-$ を示すものである請求項1記載のベンジルアミン誘導体又はその塩。

【請求項3】 X^1 が $-N(CH_3)-$ であり； R^1 が1~5個のハロゲン原子が置換していてもよい低級アルカノイル基であり； X^2 が単結合又は $-NH-$ であり； R^3 及び R^4 と一緒になって $-SOCH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 、 $-NHCOCH_2-$ 又は $-CH(OH)CH_2-$ を示すものである請求項1又は2記載のベンジルアミン誘導体又はその塩。

【請求項4】 請求項1~3のいずれか1項記載のベンジルアミン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、サブスタンス(substance)Pの受容体(NK-1受容体)、ニューロキニン(neurokinin)Aの受容体(NK-2受容体)又はニューロキニンBの受容体(NK-3受容体)に対して優れた拮抗作用を有する新規なベンジルアミン誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

タキキニン(tachykinins)と呼ばれる一群のペプチド性神経伝達物質は、生体の警告系である侵害受容及び情動回路において重要な役割を担っており、ひとたびこれらのシステムが破綻すると、過敏性腸症候群(IRS:Irritable Bowel Syndrome)、疼痛、不安、閉塞性気管支疾患、頭痛、嘔吐等の様々な疾患を引き起こす。タキキニンとしては、哺乳類では、サブスタンスPの他、ニューロキニンA及

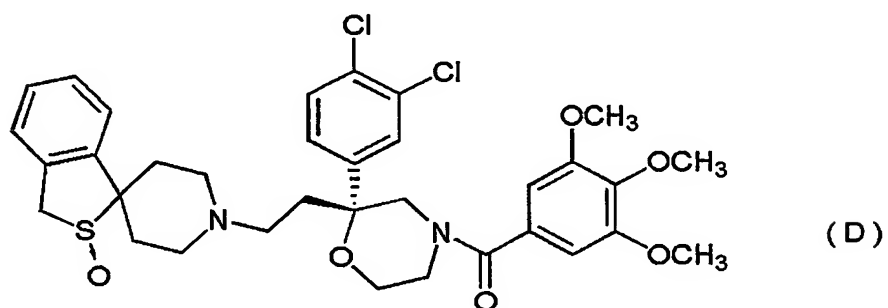
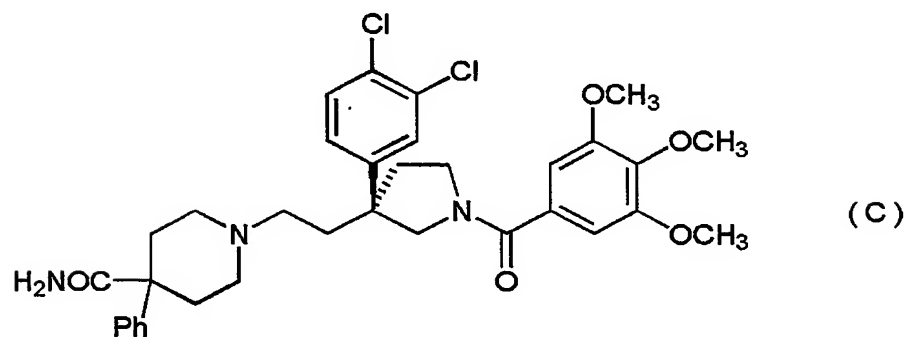
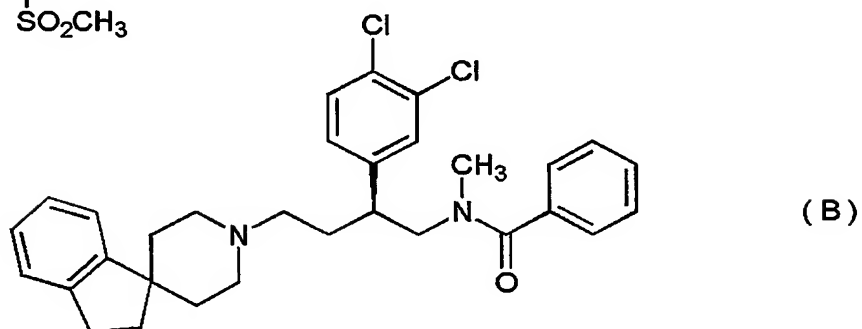
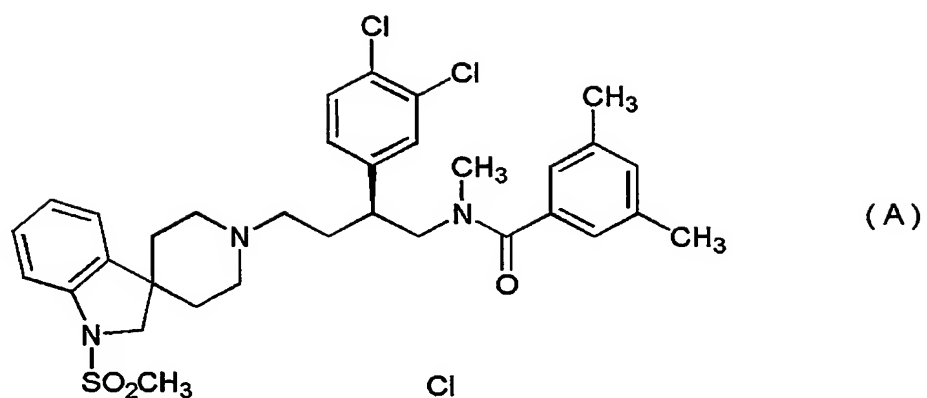
びニューロキニンBが知られ、これらはそれぞれ、NK-1、NK-2、NK-3の各受容体に対して高い親和性を有する。

【0003】

システムの破綻から生じる種々の疾患に対して、タキキニン受容体拮抗薬が治療薬として用いられている。例えば、NK-1受容体及びNK-2受容体の両方に対して拮抗作用を示す低分子量の非ペプチド性化合物としては、以下の化合物 (A)、(B) 及び (C) が知られている (特許文献1～3 参照)。

【0004】

【化2】



【0005】

しかし、実際のところ、化合物(B)は、*in vitro*においてNK-2受容体に対してのみ拮抗作用を有し、また化合物(A)～(C)を経口投与した場合には必ずしも十分な拮抗作用が得られない(特許文献2及び4参照)。

【0006】

一方、上記記載の光学活性スルホキシド誘導体(D)は、NK-1受容体及びNK-2受容体の両方に対して優れた拮抗作用を有することが知られているが（特許文献4参照）、NK-1受容体、NK-2受容体又はNK-3受容体に対して拮抗作用を有する低分子の化合物の報告例は少ない。

【0007】

【特許文献1】

WO 94/29309

【特許文献2】

WO 94/17045

【特許文献3】

WO 94/26735

【特許文献4】

特開平11-43490号公報

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明は、良好な経口吸収性を示し、NK-1受容体、NK-2受容体又はNK-3受容体に対して優れた拮抗作用を有し、過敏性腸症候群(IBS)等の疾患の予防及び治療薬として有用な化合物を提供することを目的とする。

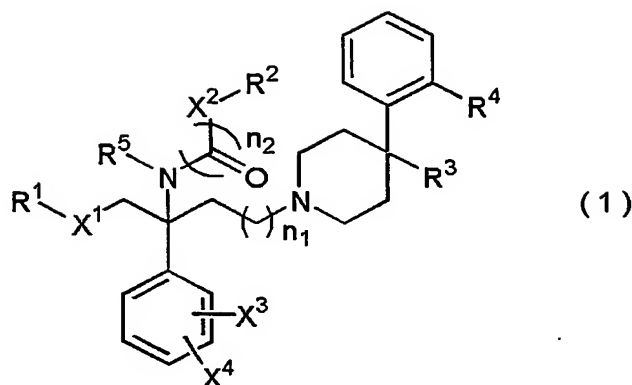
【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、タキキニン拮抗作用（特に、サブスタンスP拮抗作用、ニューロキニンA及びBに対する拮抗作用）を有する誘導体の合成とその薬理活性について、永年に亘り鋭意研究を行なった結果、新規なベンジルアミン誘導体又はその塩が良好な経口吸収性を示し、かつNK-1受容体又はNK-2受容体に対して極めて優れた拮抗活性を有することを見出し、本発明を完成した。

【0010】

【化3】



【0011】

[式中、 X^1 は、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NH-$ 又は $-O-$ を示し； X^2 は、単結合、 $-NH-$ 、アミド結合、エステル結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-CO-$ を示し； X^3 及び X^4 は、各々独立してハロゲン原子を示し； R^1 は、水素原子、低級アルキル基、1～3個のハロゲン原子もしくはシアノ基が置換していてもよいフェニル基、1～3個の低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基が置換していてもよいベンジル基、1～3個の低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基が置換していてもよいベンゾイル基、1～5個のハロゲン原子もしくはアミノ基が置換していてもよい低級アルカノイル基、水酸基、カルバモイル基、低級アルキルスルホニル基又は低級アルコキシカルボニルアルキル基を示し； R^2 は、水素原子、低級アルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数6～14のシクロアルキル-アルキル基、炭素数6～14のアリール基、炭素数7～16のアラルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基が置換した炭素数7～16のアラルキル基、フルオレニル残基、インダニル残基、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル残基、キサントニル残基、ピペリジノ基、モルホリノ基、テトラヒドロイソキノリル基（これらの基の環上水素原子は、1～5個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい）又はフェニル基もしくは炭素数1～6の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基を示し； R^3 が低級アルカノイルアミノ基、アミノ低級アルカノイル基又はアミノ低級アルカノイルアミノ基を示すとき、 R^4 は水素原子を示すか、又は R^3 と R^4 とが一緒になって-S

OCH₂-、-SO₂CH₂-、-NHCOCH₂-又は-CH(OH)CH₂-を示し；R⁵は、水素原子又は低級アルキル基を示し；n₁は1又は2を示し；n₂は0又は1を示す。]

で表わされるベンジルアミン誘導体又はその塩を提供する。

【0012】

また、本発明は、一般式（1）で表わされるベンジルアミン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬を提供する。

【0013】

【発明の実施の形態】

上記一般式（1）において、X¹は、-N(CH₃)-、-NH-又は-O-を示し、-N(CH₃)-が好ましい。X²は、単結合、-NH-、アミド結合、エステル結合、-O-、-S-又は-CO-を示す。ここで、アミド結合とは、-NHCO-又は-CONH-を、エステル結合とは、-OCO-又は-COO-を意味する。X²としては、単結合又は-NH-が好ましい。

【0014】

X³及びX⁴は、各々独立してハロゲン原子を示す。ハロゲン原子としては、F、Cl、Br、I等が挙げられる。X³及びX⁴は、いずれもClであることが好ましく、その置換位置は、3位及び4位であることが好ましい。

【0015】

以下、R¹について説明する。

【0016】

低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖状、炭素数1～6の分岐状又は炭素数3～6の環状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。これらのうちで、メチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基が好ましい。

【0017】

1～3個のハロゲン原子もしくはシアノ基が置換していてもよいフェニル基とは、無置換のフェニル基の他に、1～3個の上記ハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されたフェニル基を意味する。1～3個のハロゲン原子が置換したフェニル基の

具体例としては、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基等が挙げられ、クロロフェニル基が好ましい。シアノ基が置換したフェニル基としては、シアノフェニル基が好ましい。

【0018】

1～3個の低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基が置換していてもよいベンジル基とは、無置換のベンジル基の他に、フェニル基上の水素原子が1～3個の低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンジル基を意味する。また、置換基の数は2又は3個であることが好ましく、3個であることがより好ましい。

低級アルキル基としては、前記のものが挙げられ、1～3個の低級アルキル基で置換されたベンジル基としては、具体的には、メチルベンジル基、エチルベンジル基、プロピルベンジル基等が挙げられる。

ハロゲノ低級アルキル基としては、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ジフルオロクロロメチル基、ジクロロフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、モノフルオロメチル基、モノクロロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基等が挙げられる。1～3個のハロゲノ低級アルキル基で置換されたベンジル基としては、具体的には、トリフルオロメチルベンジル基、ジ-トリフルオロメチル-ベンジル基等が挙げられる。

低級アルコキシ基としては、炭素数1～6の直鎖状、炭素数1～6の分岐状又は炭素数3～6の環状のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられ、メトキシ基、エトキシ基又はプロポキシ基が好ましく、メトキシ基がより好ましい。1～3個の低級アルコキシ基で置換されたベンジル基としては、具体的には、トリメトキシベンジル基等が挙げられる。

【0019】

1～3個の低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基が置換していてもよいベンゾイル基とは、無置換のベンゾイル基の他に、前記低級アルキル基、上記ハロゲノ低級アルキル基もしくは上記低級アルコキシ基で置

換されたベンゾイル基を意味する。また、置換基の数は2又は3個であることが好ましい。

1~3個の低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基としては、具体的には、トリメトキシベンゾイル基等が挙げられる。1~3個のハロゲン低級アルキル基で置換されたベンゾイル基としては、具体的には、トリフルオロメチルベンゾイル基等が挙げられる。1~3個の低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基としては、具体的には、トリメトキシベンゾイル基等が挙げられる。

【0020】

1~5個のハロゲン原子もしくはアミノ基が置換していてもよい低級アルカノイル基とは、無置換の炭素数1~8のアルカノイル基の他に、1~5個の前記ハロゲン原子もしくはアミノ基で置換された炭素数1~8のアルカノイル基を意味する。

無置換のアルカノイル基の具体例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基等が挙げられ、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基又はピバロイル基が好ましい。

1~5個の前記ハロゲン原子で置換されたアルカノイル基としては、1~5個のF、Clで置換されたアルカノイル基が好ましく、具体的には、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、ジフルオロアセチル基、ジフルオロクロロアセチル基、ジクロロアセチル基、ジクロロフルオロアセチル基、3,3,3-トリフルオロプロピオニル基、4,4,4-トリフルオロブチリル基等が挙げられ、トリフルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、ジフルオロクロロアセチル基、3,3,3-トリフルオロプロピオニル基又は4,4,4-トリフルオロブチリル基が好ましく、トリフルオロアセチル基又は3,3,3-トリフルオロプロピオニル基がより好ましい。

1~5個のアミノ基で置換されたアルカノイル基の具体例としては、アミノアセチル基、3-アミノプロピオニル基等が挙げられる。

【0021】

低級アルキルスルホニル基とは、前記低級アルキル基で置換されたスルホニル基を意味する。具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられ、メチルスルホニル基が好ましい。

【0022】

低級アルコキシカルボニルアルキル基とは、前記低級アルコキシ基とカルボニル基とからなる低級アルコキシカルボニル基で置換された前記低級アルキル基を意味する。具体的には、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基等が挙げられ、エトキシカルボニルメチル基が好ましい。

【0023】

以下、 R^2 について説明する。 R^2 で示される基の環上水素原子は、1~5個のハロゲン原子、前記低級アルキル基、前記低級アルコキシ基又は前記ハロゲノ低級アルキル基で置換されていてもよい。

【0024】

低級アルキル基とは、炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を意味し、後述する環状アルキル基を含まない。具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基等が挙げられる。これらのうちで、メチル基が好ましい。

【0025】

炭素数5~7のシクロアルキル基としては、具体的には、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基が挙げられる。尚、シクロアルキル基と直鎖状アルキル基とからなる分岐状アルキル基については、以下のシクロアルキル-アルキル基で説明する。

【0026】

炭素数6~14のシクロアルキル-アルキル基とは、炭素数5~7のシクロアルキル基で置換された前記低級アルキル基を意味する。ここで、「前記低級アルキル基」とは、 R^1 で定義した低級アルキル基を意味する。具体的には、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、ジシクロペンチルメチル基、2,2-ジシクロペンチルエチル基、ジシクロヘキシルメチル基、2,2-ジシクロヘキシルエチル基等が挙げられ、シクロヘキシルメチル基、ジシクロヘキシルメチル基等が挙げられる。

【0027】

炭素数6~14のアリール基としては、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、フェニル基が好ましい。

【0028】

当該アリール基の環状水素原子がハロゲン原子等で置換された具体例としては、クロロフェニル基、フルオロフェニル基、ブロモフェニル基、ジクロロフェニル基、ジフルオロフェニル基、ジブロモフェニル基、メチルフェニル基、ジメチルフェニル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ジ-トリフルオロメチル-フェニル基、メチルクロロフェニル基、メトキシクロロフェニル基、メトキシトリフルオロメチルフェニル基、メチルジクロロフェニル基、ジメチルクロロフェニル基、ジメトキシクロロフェニル基、トリフルオロフェニル基、トリクロロフェニル基、トリブロモフェニル基、メトキシフルオロクロロフェニル基、トリメトキシフェニル基等が挙げられる。

【0029】

炭素数7~16のアラルキル基とは、前記低級のアルキル基と上記アリール基とからなる基を意味する。具体的には、ベンジル基、1-フェニルエチル基、フェネチル基等が挙げられる。

また、ベンジル基のメチレン基は、前記低級アルキル基（好ましくは、メチル基、エチル基等）、ハロゲン原子、前記低級アルキル基、前記低級アルコキシ基等の置換基を有していてもよいフェニル基などで置換されていてもよく、更に当該メチレン基にシクロペンタン、シクロヘキサン等がスピロ結合していてもよい。また、フェネチル基の α 位又は β 位のメチレン基が前記低級アルキル基、ハロゲン原子、前記低級アルキル基、前記低級アルコキシ基等の置換基を有していてもよいフェニル基などで置換されていてもよい。ベンジル基のメチレン基が置換された具体例としては、 α -フェニルベンジル基、 α -メチルベンジル基、 α -メトキシフェニルベンジル基、 α -クロロフェニルベンジル基、 α -フルオロフェニルベンジル基、 α -メトキシフェニルベンジル基、 α -メチル- α -フェニルベンジル基等が挙げられる。

【0030】

当該ベンジル基の環状水素原子がハロゲン原子等で置換された具体例としては

、クロロベンジル基、フルオロベンジル基、プロモベンジル基、ジクロロベンジル基、ジフルオロベンジル基、ジプロモベンジル基、メチルベンジル基、メトキシベンジル基、ジメトキシベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基等が挙げられる。

【0031】

炭素数5~7のシクロアルキル基が置換した炭素数7~16のアラルキル基とは、前記炭素数5~7のシクロアルキル基で置換された炭素数7~16のアラルキル基を意味する。具体的には、ベンジル基のメチレン基がシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等で置換したものが挙げられ、 α -シクロペンチルベンジル基又は α -シクロヘキシルベンジル基が好ましい。

【0032】

フェニル基もしくは炭素数1~6の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基とは、無置換のアミノ基の他に、フェニル基もしくは前記低級アルキルで置換されたアミノ基を意味する。フェニル基で置換されたアミノ基としては、具体的には、フェニルアミノ基、N,N-ジフェニルアミノ基等が挙げられる。前記低級アルキル基で置換されたアミノ基としては、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基等が挙げられる。フェニル基及び前記低級アルキル基で置換されたアミノ基としては、具体的には、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基等が挙げられる。

【0033】

R^2 で示される基としては、他にフルオレニル残基、インダニル残基、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル残基、キサンテニル残基、ピペリジノ基、モルホリノ基及びテトラヒドロイソキノリル基が挙げられる。

【0034】

R^3 が低級アルカノイルアミノ基、アミノ低級アルカノイル基又はアミノ低級アルカノイルアミノ基を示すとき、 R^4 は水素原子を示すか、又は R^3 と R^4 とが一緒になって $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2-$ 又は $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ を示す。

ここで、低級アルカノイルアミノ基とは、前記低級アルカノイル基で置換され

たアミノ基を意味し、具体的には、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。アミノ低級アルカノイル基とは、アミノ基で置換された前記アルカノイル基を意味し、具体的には、アミノアセチル基、アミノプロピオニル基、アミノブチリル基等が挙げられる。アミノ低級アルカノイルアミノ基とは、アミノ基で置換された上記低級アルカノイルアミノ基を意味し、具体的には、アミノアセチルアミノ基、アミノプロピオニルアミノ基、アミノブチリルアミノ基、アミノピバロイルアミノ基等が挙げられる。

【0035】

R⁵で示される低級アルキル基としては、前記記載のものが挙げられ、メチル基が好ましい。

【0036】

n₁は1又は2を示し、1が好ましい。n₂は0又は1を示し、1が好ましい。

【0037】

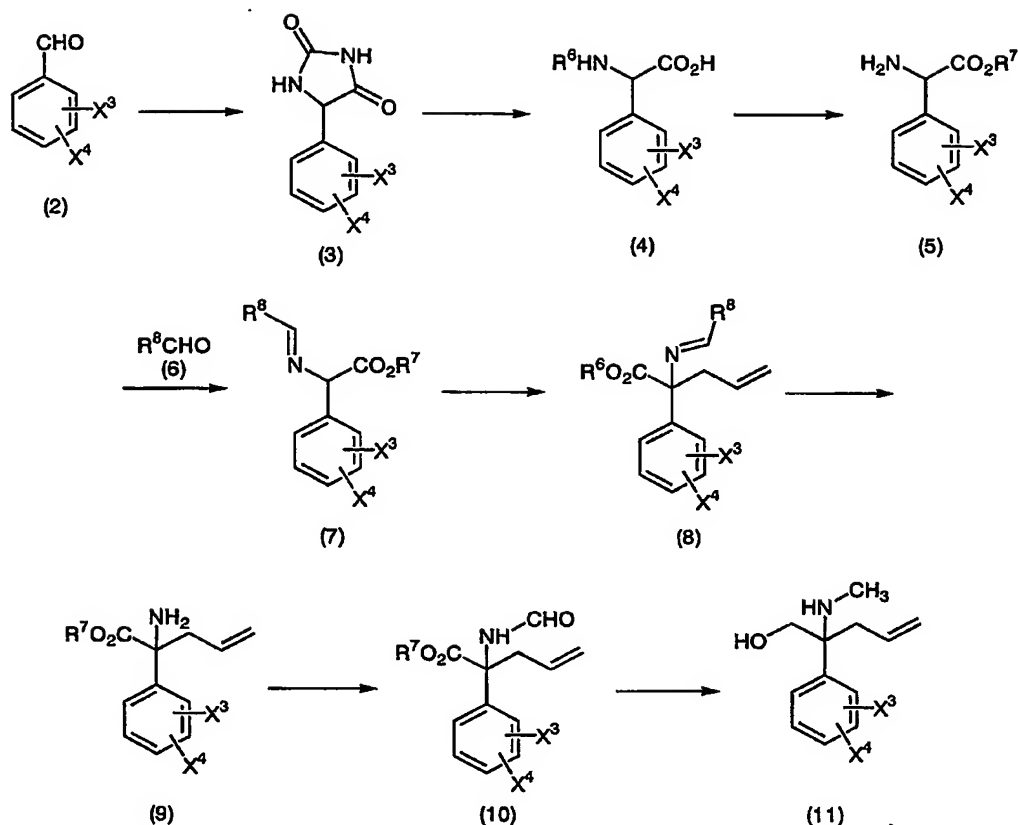
本発明の化合物又はその塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されないが、酸付加塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩等が挙げられ、塩酸塩が好ましい。また、本発明の化合物又はその塩には、それらの溶媒和物を含む。さらに、本発明の化合物には、不斉炭素原子等に基づく光学活性体が存在するが、本発明には、光学活性体及びそれらの混合物のいずれも含まれる。

【0038】

本発明の化合物又はその塩は、例えば、2-メチルアミノペンテノール誘導体(11)を中間体として製造することができるが、化合物(11)は、具体的には下記の方法により製造できる。

【0039】

【化 4】



【0040】

[式中、 X^3 及び X^4 は前記定義の通りであり； R^6 はアミノ基の保護基を示し； R^7 は前記低級アルキル基を示し； R^8 はtert-ブチル基又はフェニル基を示す。]

【0041】

即ち、市販のベンズアルデヒド (2) に炭酸アンモニウム存在下、エタノール-水の混合溶媒等に溶解し、シアン化カリウムを反応させることにより、化合物 (3) とした後、化合物 (3) のイミダゾリジン環を塩基によって開環し、アミノ基を適当な保護基で保護することにより、化合物 (4) に導くことができる。また、イミダゾリジン環の開環に用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等が使用でき、水酸化ナトリウムが好ましい。保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基 (Z基)、トリフルオロアセチル基、tert-ブトキシカルボニル基 (Boc基) 等が挙げられ、Boc基が好ましい。尚、ベンズアルデヒド (2) は、公知の方法によって製造することもできる。

【0042】

次いで、化合物(4)を例えば、アルコール中で酸源(反応系内で酸を発生する試薬)と反応させることにより、アミノ保護基の脱保護とエステル化を実施することができ、得られらるエステル体(5)をアセトニトリル等の溶媒中で、塩基存在下にアルデヒド(6)と反応させることにより、化合物(7)を得ることができる。エステル化に用いる酸源としては、塩化チオニル、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、ギ酸等が挙げられ、塩化チオニルが好ましい。アルデヒド(6)としては、ベンズアルデヒドが好ましい。

【0043】

化合物(8)は、化合物(7)を酢酸エチル等のエステル系溶媒又は塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、好ましくは酢酸エチルに溶解し、塩基及び相関移動触媒存在下にアシルブロミドで処理することによって製造できる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、tert-ブトキシカリウム等が挙げられる。また、相間移動触媒としては、n-テトラブチルアンモニウムブロミド、n-テトラブチルアンモニウムクロリド、n-テトラブチルアンモニウムスルフェート等が挙げられる。

【0044】

さらに、化合物(8)を酸で処理して化合物(9)とした後、ここにギ酸及び無水酢酸を反応させることにより、化合物(10)を得、次いで、化合物(10)を還元すると本発明の化合物の製造中間体(11)が得られる。化合物(8)の処理に用いられる酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等が挙げられ、塩酸が好ましい。また、化合物(10)の還元は、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ボロ酢酸(水素化ホウ素ナトリウムと酢酸から系内で調製)、ジイソブチルアルミニウムハイドレート、ソデウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミナムハイドレート(Red-Al)等の還元剤を用いて実施することが好ましい。

【0045】

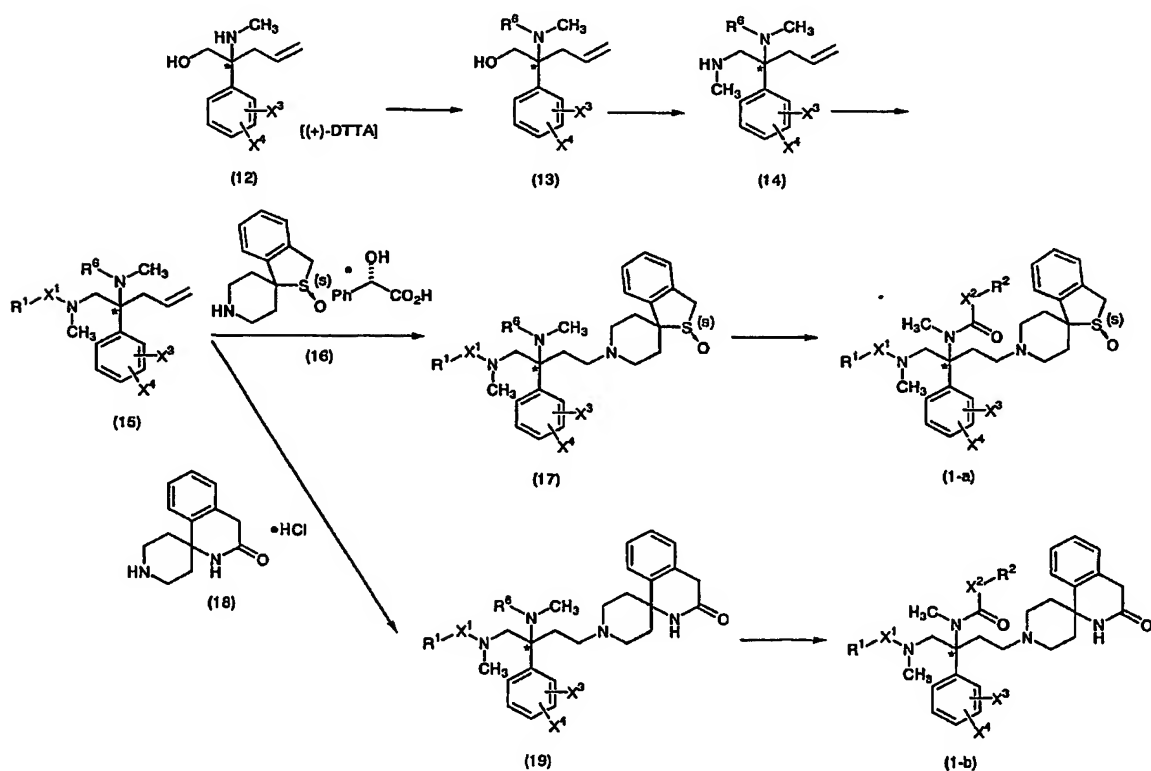
ジアステレオマーの混合物である化合物(11)は、一般的光学分割方法により、光学活性体に導くことができる。例えば、化合物(11)に(+)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸（以下、「(+)-DTTA」という。）を反応させて、化合物（11）のラセミ体と光学分割剤とのジアステレオマー塩の混合物を得、次いで所望のジアステレオマー塩を析出等させて分離し、必要に応じて再結晶を行った後、分離したジアステレオマー塩をアルカリ処理することにより行われる。また、アルカリ処理をせずにそのまま反応に使用することもできる。本発明の化合物の製造には、化合物(11)の光学活性体を製造中間体として使用することが好ましい。

【 0 0 4 6 】

本発明の化合物又はその塩は、例えば、下記の方法によって製造できる。

【0047】

【化5】



【 0 0 4 8 】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は前記定義の通りである。]

【0049】

上記方法で製造した化合物(11)の光学活性体(12)のアミノ基を常法により保護して化合物(13)とした後、化合物(13)を酸化、次いでメチルアミノ化することにより化合物(14)を製造できる。酸化反応は、化合物(13)をジメチルスルホキシド等に溶解し、トリエチルアミン等の塩基存在下、三酸化イオウ・ピリジンで処理することにより実施でき、またN-メチルモルホリン-N-オキサイド存在下、テトラプロピルアンモニウムパールテネートで処理することによっても実施できる。メチルアミノ化は、化合物(13)のアルデヒドをメタノール等に溶解し、ここにメチルアミンを加えて加熱還流することにより得られるイミン（シッフ塩基）をシアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤で加熱還流下に処理することにより製造できる。

【0050】

化合物(14)のアミノ基に式(1)で示される R^1 基を導入して化合物(15)を製造するには、化合物(14)をアセトニトリル等に溶解し、トリエチルアミン等の塩基存在下に酸クロリド (R^1-Cl) を反応させる。酸クロリドとして、例えばトリフルオロプロピオニルクロリド、ピバロイルクロリド、プロピオニルクロリドを使用すると、それぞれ後記実施例に記載する化合物番号1、2、5の化合物が得られる。酸クロリドは、常法により対応するカルボン酸より調製できる。反応は、氷冷下で実施することが好ましい。また、酸クロリドの代わりに、例えば、無水トリフルオロ酢酸、無水クロロジフルオロ酢酸等の無水物を使用しても、 R^1 基を導入することができ、後記実施例に記載する化合物番号3、4の化合物が製造できる。

【0051】

次いで、化合物(15)のビニル基を四酸化オスミウムで処理してジオール体とし、ジオール体を過ヨウ素酸ナトリウムで酸化してアルデヒドとし、このアルデヒドに、別途調製したスピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド/(S)-(+)-マンデル酸塩(16)を反応させることにより、対応するイミンを得、このイミンを還元することにより化合物(17)を製造できる。還元剤としては、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が使用できる。

一方、化合物(15)から得られるアルデヒドに、化合物(16)の代わりに、スピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-3(4H)・1塩酸塩(18)、次いで還元剤を反

応させると、化合物(19)を製造できる。

また、 R^3 と R^4 とが一緒になって $-SO_2CH_2-$ 又は $-CH(OH)CH_2-$ を示す化合物についても、対応するピペリジンを反応させることにより、上記と同様な方法によって製造できる。

【0052】

化合物(17)から本発明の化合物(1-a)への変換は、化合物(17)のアミノ保護基をトリフルオロ酢酸等で脱保護した後、アセトニトリル等の溶媒中、塩基存在下に酸クロリド(R^2-X^2-COCl)と反応させることにより実施できる。例えば、酸クロリドとして3,3-ジフェニルプロピオニルクロリドを使用すると、後記実施例に記載する化合物番号1の塩酸塩が製造できる。反応は、氷冷下で実施することが好ましい。

一方、化合物(19)から本発明の化合物(1-b)への変換は、化合物(1-a)への変換と同様にして化合物(17)を脱保護した後、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、イソシアナート(R^2-NCO)と反応させることにより実施できる。例えば、イソシアナートとしてジフェニルメチルイソシアナートを使用すると、後記実施例に記載する化合物番号3、4の塩酸塩が製造できる。

また、 X^2 基が $-NHCO-$ 又は $-OCO-$ を示す本発明の化合物についても、上記と同様にして製造できる。

【0053】

本発明の化合物又はその塩は、後記試験例に示すように、NK-1受容体又はNK-2受容体に対して優れた拮抗作用を示した。従って、本発明の化合物又はその塩は、これらを有効成分とする医薬、特にタキキニン介在性疾患の予防剤及び/又は治療剤として有効である。

【0054】

タキキニン介在性疾患としては、例えば、不安、うつ、精神症及び分裂症を含む中枢神経系の疾患；AIDSにおける痴呆、アルツハイマー型の老年性痴呆、アルツハイマー病、ダウン症候群、脱髄性疾患、筋萎縮性側索硬化症、神経障害、末梢神経障害、及び神経痛を含む神経変性性疾患；慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息、咳を含む呼吸器疾患；炎症性大腸疾患（IBD:Inflamma

tory Bowel Disease)、乾癬、結合組織炎、骨関節炎、変性性関節炎、及び関節リウマチを含む炎症性疾患；湿疹；及び鼻炎を含むアレルギー疾患；蔓植物に対する過敏性疾患を含む過敏性疾患；過敏性腸症候群(IRS)；結膜炎、春季結膜炎、春季カタル、種々の炎症性眼疾患に伴う血液-眼房水関門の破壊、眼房内圧上昇、縮瞳を含む眼科疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、及びその他の湿疹様皮膚炎を含む皮膚疾患；アルコール依存症を含む耽溺症；ストレスによる体性疾患；肩・手症候群を含む反射性交感神経ジストロフィー；気分変調；移植片の拒絶を含む望ましくない免疫反応及び全身性紅斑性狼瘡を含む免疫増強、又は免疫抑制に関連した疾患；内臓を調節する神経の異常による疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患；X線照射及び化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少、又は各種薬物投与に伴う副作用により誘発される嘔吐を含む嘔吐；膀胱炎、尿失禁を含む膀胱機能疾患；膠原病、強皮症、肝蛭感染による好酸球増多症；狭心症、偏頭痛、及びレイノー病を含む血管拡張、又は収縮による血流の異常による疾患；偏頭痛、頭痛、歯痛を含む痛み侵害受容の疼痛を挙げることができる。

【0055】

本発明の化合物又はその塩の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与又は注射剤、坐剤等による非経口投与を挙げることができる。

【0056】

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐

酸カルシウムのような燐酸塩、炭酸カルシウムのような炭酸塩及び硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩; タルク; コロイドシリカ; ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類; 硼酸; アジピン酸; 硫酸ナトリウムのような硫酸塩; グリコール; フマル酸; 安息香酸ナトリウム; DLロイシン; 脂肪酸ナトリウム塩; ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩; 無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類; 及び上記澱粉誘導体)、結合剤(例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物)、崩壊剤(例えば、前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類等)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類; クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類; 塩化ベンザルコニウム; フェノール、クレゾールのようなフェノール類; チメロサール; デヒドロ酢酸; 及びソルビン酸)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等)、希釈剤等の添加剤を用い公知の方法で製造される。

【0057】

本発明の化合物又はその塩を医薬として使用する場合、ヒトに対する投与量は、患者の症状、年齢、性別、投与方法等により異なるが、例えば、経口投与の場合には、1回当たり、0.01~100mg/kg 体重が好ましく、0.1~50mg/kg 体重がより好ましく、静脈内投与の場合には、1回当たり、0.01~100mg/kg 体重が好ましく、0.05~50mg/kg 体重がより好ましい。また、1日当たり1~数回、症状に応じて投与することが望ましい。

【0058】

【実施例】

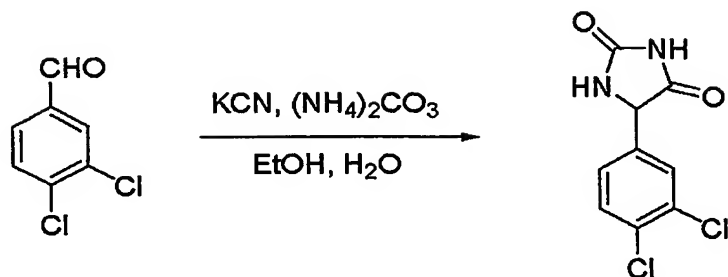
以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。以下の実施例において、光学活性体は、全て(+)-DTTA分割体由来の化合物である。

【0059】

[実施例 1 (a)] 5-(3,4-ジクロロフェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

【0060】

【化 6】



【0061】

3,4-ジクロロベンズアルデヒド500g、シアン化カリウム279gおよび炭酸アンモニウム824gをエタノール1.25L、水1.25Lの混合溶媒に溶解し、内温60～65℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、エタノールを減圧留去して得られた残渣を水にて濾取し、乾燥させ、900gの標題化合物を得た。標題化合物はこれ以上精製することなく次反応に使用した。

【0062】

mp. 223.0-225.0℃

MS (EI) m/z 244 (M⁺)

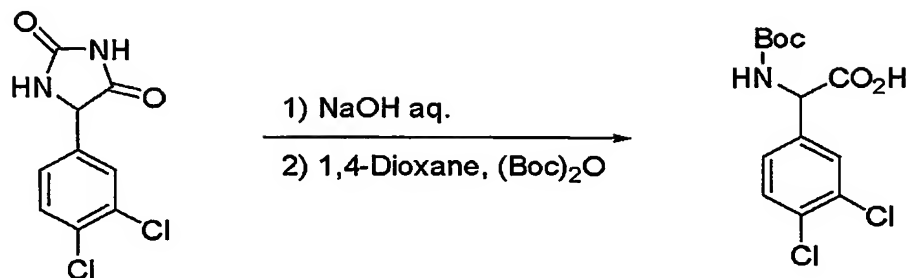
¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 5.26 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.60 (1H, d, J=2.0Hz), 7.69 (1H, d, J=8.0Hz), 8.46 (1H, s), 10.90 (1H, br)

【0063】

[実施例 1 (b)] tert-ブトキシカルボニルアミノ-(3,4-ジクロロフェニル)-酢酸の合成

【0064】

【化7】



【0065】

5-(3,4-ジクロロフェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン 900gを25%水酸化ナトリウム水溶液3.66Lに溶解し、3時間加熱還流した。内温20℃以下になるまで氷冷し、1,4-ジオキサン1.83L、ジ-tert-ブトキシジカーボネート936gを加え、内温15～25℃で1時間攪拌した。濃塩酸2.4L、1N硫酸水素カリウム水溶液1.7Lを順次加えpH 4とし、不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄して得られた濾液を分液し、さらに酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水1Lで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、900gの標題化合物を得た。標題化合物はこれ以上精製することなく次反応に使用した。

【0066】

MS (EI) m/z 319 (M^+)

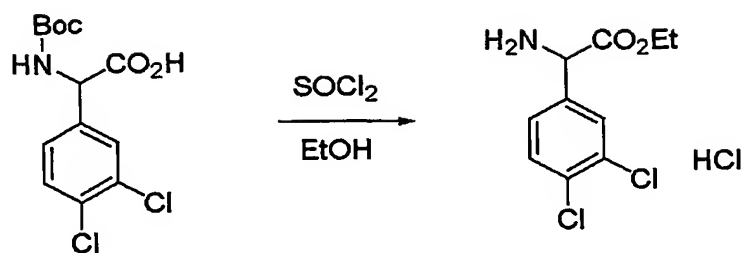
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6 , 60℃) δ ppm: 1.37 (9H, s), 5.05 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.19–7.51 (1H, br), 7.37 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

【0067】

[実施例1(c)] アミノ-(3,4-ジクロロフェニル)-酢酸エチル 塩酸塩の合成

【0068】

【化8】



【0069】

tert-ブトキシカルボニルアミノ-(3,4-ジクロロフェニル)-酢酸 900gをエタノール4.5Lに溶解し、塩化チオニル417mLを加え1時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで濾取し、乾燥させ、286g (35%、3工程)の標題化合物を得た。

【0070】

mp. 171.0-174.0℃

MS (EI) m/z 247 (M^+)

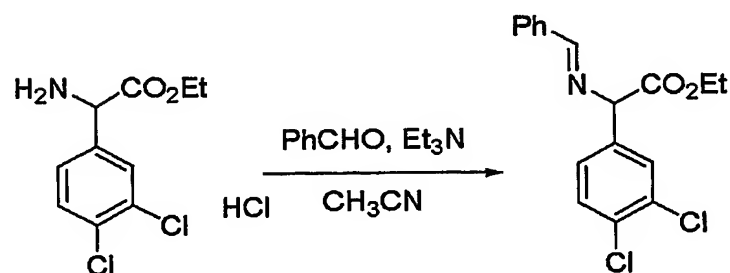
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.15 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.10-4.30 (2H, m), 5.37 (1H, s), 7.55 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.91 (1H, s), 9.35 (3H, br).

【0071】

[実施例1(d)](ベンジリデン-アミノ)-(3,4-ジクロロフェニル)-酢酸エチルの合成

【0072】

【化9】



【0073】

アミノ-(3,4-ジクロロフェニル)-酢酸エチル 塩酸塩 350gのアセトニトリル1.5L懸濁液中に、トリエチルアミン170mLおよびベンズアルデヒド130mLを加え、室温にて一晩攪拌した。不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄して得られた濾液に水を加え分液し、さらに酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去を行い、425gの標題化合物を得た。標題化合物はこれ以上精製することなく次反応に使用した。

【0074】

MS (EI) m/z 335 (M^+)

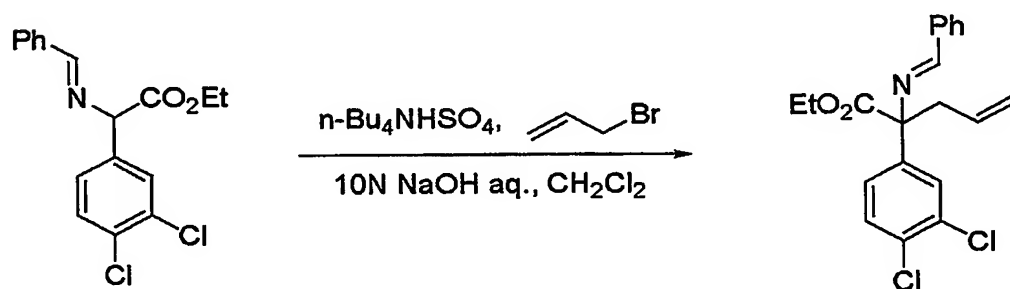
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.24 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.20 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.10 (1H, s), 7.36-7.60 (5H, m), 7.66 (1H, s), 7.81-7.97 (2H, m), 8.36 (1H, s).

【0075】

[実施例 1 (e1)] 2-(ベンジリデン-アミノ)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸エチルの合成

【0076】

【化10】



【0077】

(ベンジリデン-アミノ)-(3,4-ジクロロフェニル)-酢酸エチル 425gを塩化メチレン1.8Lに溶解し、10N水酸化ナトリウム水溶液1.2L、アリルブロミド158mLおよびテトラブチルアンモニウムスルフェート41gを加え、室温にて1時間攪拌した。

反応液を分液し、水層に水1Lを加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、518gの標題化合物を得た。標題化合物はこれ以上精製することなく次反応に使用した。

【0078】

MS (EI) m/z 375 (M^+)

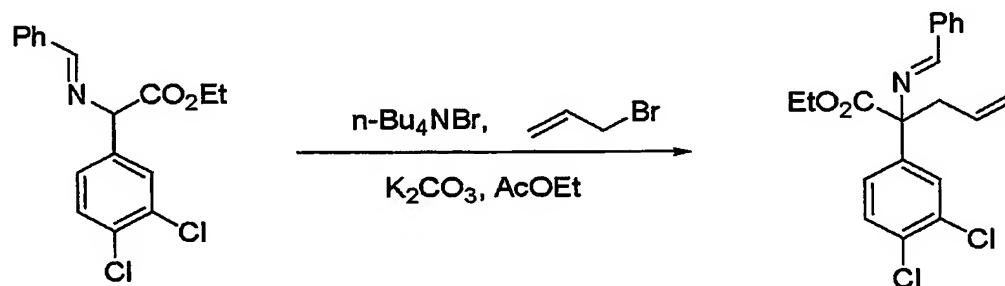
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=7.0$, 14Hz), 3.05 (1H, dd, $J=7.0$, 14Hz), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.92-5.10 (2H, m), 5.61-5.81 (1H, m), 7.30-7.60 (5H, m), 7.72 (1H, s), 7.80-7.93 (2H, m), 8.22 (1H, s).

【0079】

[実施例 1 (e2)]2-(ベンジリデン-アミノ)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸エチルの合成 (別法)

【0080】

【化 11】



【0081】

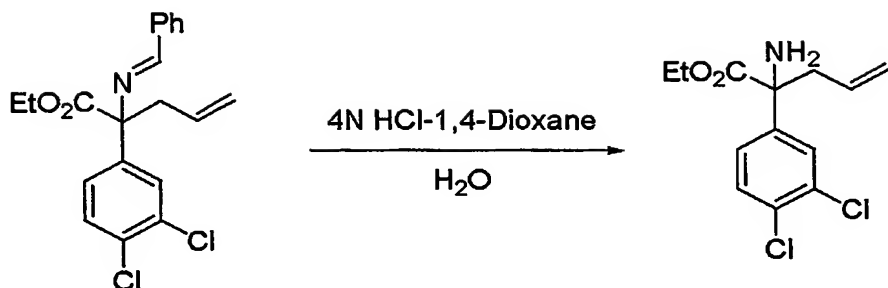
(ベンジリデン-アミノ)-(3,4-ジクロロフェニル)-酢酸エチル(1.41mol)を酢酸エチル2.3Lに溶解させ、アリルプロミド341g、炭酸カリウム390gおよびテトラブチルアンモニウムプロミド45gを加え、2.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、500g(94%)の標題化合物を得た。

【0082】

[実施例 1 (f)]2-アミノ-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸エチルの合成

【0083】

【化12】



【0084】

2-(ベンジリデン-アミノ)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸エチル 51gに4N塩酸-1,4-ジオキサン308mL、水65mLを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水1L、1N塩酸水溶液500mLを加え、ジイソプロピルエーテル500mLで3回洗浄した。水層に25%水酸化ナトリウム水溶液250mLを加えpH 9とし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去を行い、231gの標題化合物を得た。標題化合物はこれ以上精製することなく次反応に使用した。

【0085】

MS (EI) m/z 287 (M^+)

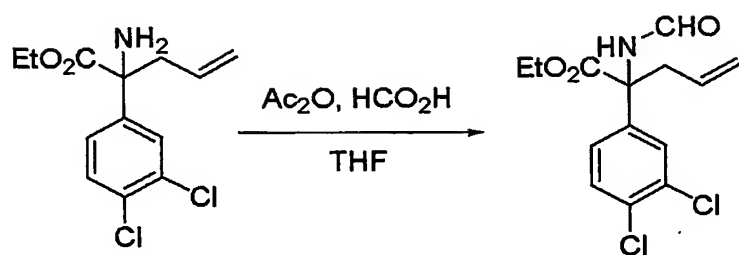
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.75-2.05 (2H, br), 2.59 (1H, dd, $J=8.0, 14.0\text{Hz}$), 2.94 (1H, dd, $J=6.5, 14.0\text{Hz}$), 4.19 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.16 (1H, s), 5.21 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.58-5.80 (1H, m), 7.41 (2H, s), 7.72 (1H, s).

【0086】

[実施例1(g)]2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ホルミルアミノ-4-ペンテン酸エチルの合成

【0087】

【化 13】



【0088】

氷冷下、無水酢酸255mL中にギ酸140mLを加え、50℃で30分間攪拌した。反応液を氷冷し、2-アミノ-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸エチル 298gのテトラヒドロフラン1.5L溶液を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に飽和重層水を加え中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去を行い、334gの標題化合物を得た。標題化合物はこれ以上精製することなく次反応に使用した。

【0089】

MS (EI) m/z 315 (M⁺)

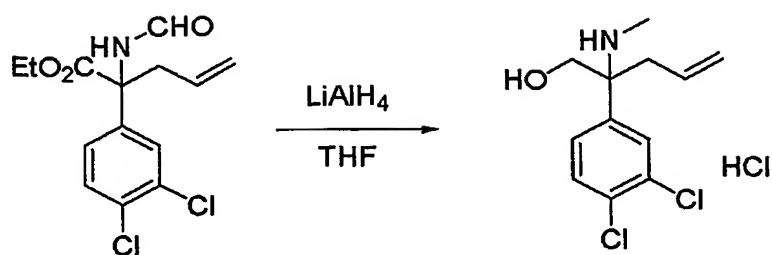
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.20 (3H, t, J=7.0Hz), 3.15 (1H, dd, J=7.5, 13.5Hz), 3.60 (1H, dd, J=7.0, 13.5Hz), 4.06-4.31 (2H, m), 5.13-5.32 (2H, m), 5.54-5.72 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2.5Hz), 8.20 (1H, s).

【0090】

[実施例 1 (h)]2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノール 塩酸塩の合成

【0091】

【化 14】



【0092】

アルゴンガス気流下、水素化アルミニウムリチウム78gを脱水テトラヒドロフラン1Lに懸濁させ、室温にて2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ホルミルアミノ-4-ペンテン酸エチル 334gの脱水テトラヒドロフラン1L溶液を加え、15分間加熱還流した。氷冷後、水78mL、15%水酸化ナトリウム水溶液78mL、次いで水234mLを加え室温で1時間攪拌した。不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄して得られた濾液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶液が1Lになるまで減圧濃縮し、4N塩酸-1,4-ジオキサン260mLを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルにて濾取し、乾燥させ、260g (69%、5 工程)の標題化合物を得た。

【0093】

mp. 225.5-232.5℃

MS (EI) m/z 259 (M⁺)

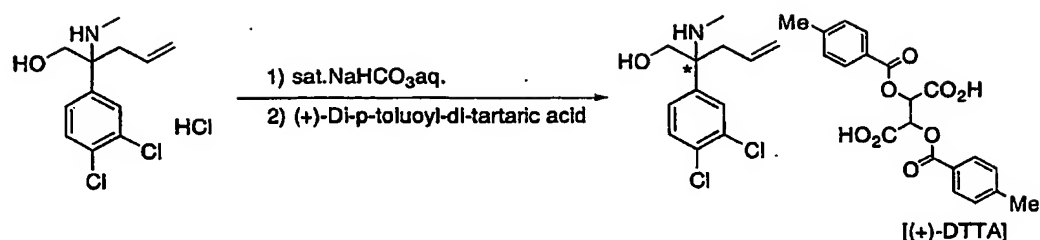
¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.38 (3H, s), 2.83 (2H, d, J=7.0Hz), 3.94 (1H, d, J=12.0Hz), 4.00 (1H, d, J=12.0Hz), 5.00-5.20 (2H, m), 5.35-5.57 (1H, m), 5.98 (1H, br), 7.63 (1H, dd, J=1.5, 8.5Hz), 7.71 (1H, d, J=8.5Hz), 7.94 (1H, d, J=1.5Hz), 9.31 (1H, br), 9.62 (1H, br).

【0094】

[実施例 1 (i)] 2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノールの光学分割 ((+)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩の合成)

【0095】

【化15】



【0096】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノール 塩酸塩 260 g に酢酸エチル2Lおよび飽和重層水2Lを加え、完全に溶解するまで攪拌した後分液した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液が1Lになるまで減圧濃縮した。得られた残渣に(+)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸 283gを加え加熱溶解した後、室温にて一晩攪拌した。析出結晶を吸引濾取し、乾燥させ、296gの粗結晶を得た。酢酸エチル1.5Lにて再結晶して得られた238gの結晶を酢酸エチル6Lで再結晶して194g (34%、99.7%ee)の標題化合物を得た。

【0097】

mp. 74.0-74.5°C

MS (FAB) m/z 646 (M⁺H)

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.26 (3H, s), 2.36 (6H, s), 2.66 (2H, d, J=7.0Hz), 3.79 (1H, d, J=12.0Hz), 3.84 (1H, d, J=12.0Hz), 4.97-5.12 (2H, m), 5.35-5.57 (1H, m), 5.67 (2H, s), 7.31 (4H, d, J=8.0Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.63 (1H, d, J=8.5Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0Hz), 7.84 (4H, d, J=8.0Hz).

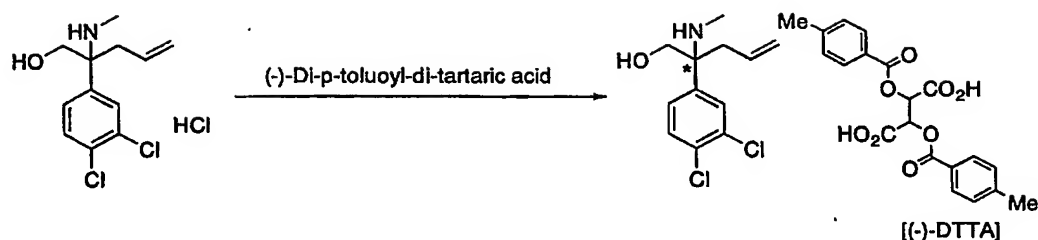
[α]_D²⁷ = +87.7° (c=0.508, MeOH)

【0098】

[実施例1(j)] 2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノールの光学分割 ((-)-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸塩の合成)

【0099】

【化16】



【0100】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノール 10gを酢酸エチル 25mLに溶解し、(-)-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸14.8gを加え加熱溶解した後、室温にて一晩撹拌した。析出結晶を吸引濾取し、乾燥させ、11.7gの粗結晶を得た。酢酸エチル200mLにて再結晶して8.3g (33%、94.8%ee)の標題化合物を得た。

【0101】

mp. 78.0-78.5℃

¹H-NMR: (+) -体と一致。

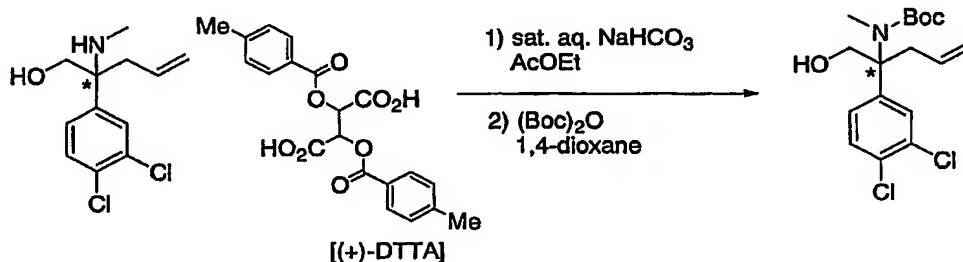
$[\alpha]_D^{27} = -90.9^\circ$ (c=0.507, MeOH)

【0102】

[実施例2] [1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0103】

【化17】



【0104】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノール (+)-ジ-p-トルオ

イル-D-酒石酸塩 84.8gに酢酸エチル500mLおよび飽和重層水650mLを加え、不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄して得られた濾液を分液した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣を1,4-ジオキサン250mLに溶解させ、ジ-tert-ブトキシジカーボネート30.5gを加え100℃で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=8:1から3:1) にて精製し、45.3g (99%)の標題化合物を得た。

【0105】

MS (EI) m/z 359 (M⁺)

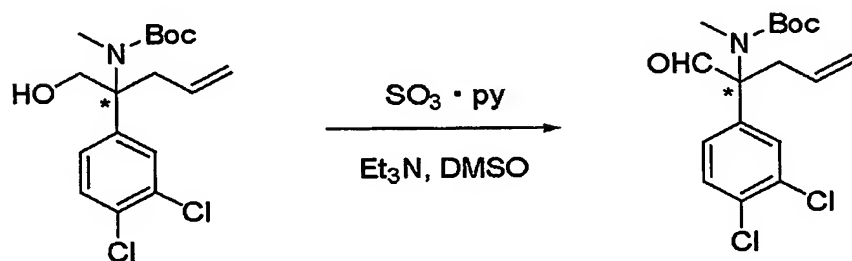
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.38 (9H, s), 2.75 (3H, s), 2.70-2.98 (2H, m), 3.68-3.82 (1H, m), 4.02-4.18 (1H, m), 5.10-5.25 (2H, m), 5.75-5.97 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.36 (1H, d, J=2.5Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz).

【0106】

[実施例3] [1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ホルミル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0107】

【化18】



【0108】

[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 45gを脱水ジメチルスルホキシド320mLに溶解させ、トリエチルアミン87mLを加えた。氷冷下、三酸化硫黄・ピリジン31.7gを加えた後、室

温にて1時間攪拌した。反応液に氷水650mLを加え、酢酸エチル500mLで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製し、35.5g (77%)の標題化合物を得た。

【0109】

MS (EI) m/z 357 (M⁺)

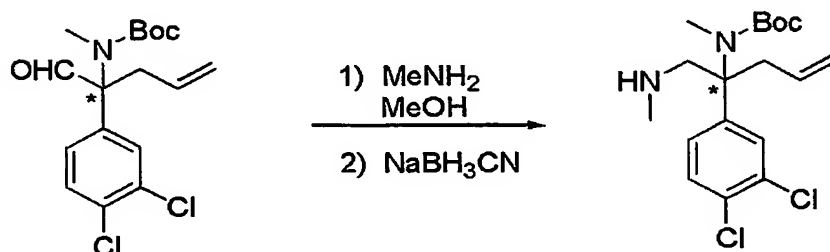
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 2.53-2.77 (4H, m), 3.32-3.50 (1H, m), 5.05-5.25 (2H, m), 5.83-6.07 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.46 (1H, d, J=2.5Hz), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz), 9.36 (1H, s).

【0110】

[実施例4][1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0111】

【化19】



【0112】

[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ホルミル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 35gをメタノール350mLに溶解させ、40%メチルアミン・メタノール溶液44mLを加え、15時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム12.5gを加え、7時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1、次いでクロロホルム：メタノール=10：1から5：1) にて精製し、24.8g (70%)の標題化合物を得た。

【0113】

MS (EI) m/z 372 (M^+)

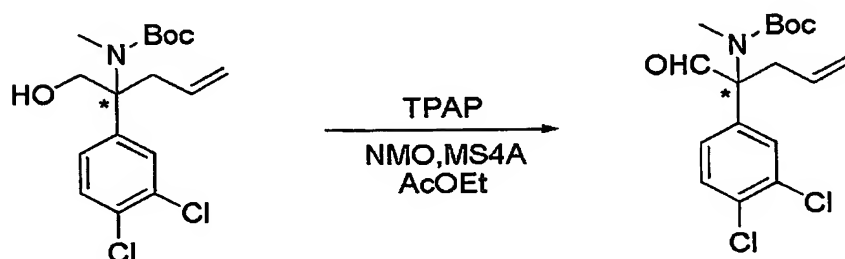
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.19 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.72-3.03 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.06-3.22 (1H, m), 5.08-5.20 (2H, m), 5.58-5.77 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 7.30-7.40 (2H, m).

【0114】

【実施例3-1】 [1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ホルミル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの合成 (別法)

【0115】

【化20】



【0116】

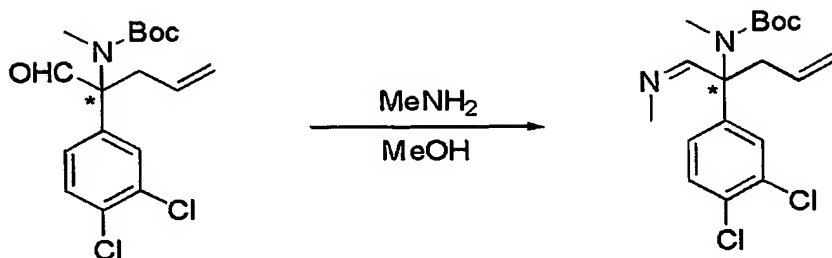
[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ホルミル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル 5.0g、N-メチルモルホリン-N-オキサイド2.5gおよびモレキュラーシーブス4A (粉末) に酢酸エチル100mLを加え、室温で20分間攪拌した。テトラプロピルアンモニウムパールテネート251mgを加え、さらに室温にて1時間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去して得られた濾液を、亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水、飽和硫酸銅水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して4.63g(93%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次反応に使用した。

【0117】

【実施例3-2】 [1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルイミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの合成

【0118】

【化21】



【0119】

[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルイミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル 4.0gに40%メチルアミン・メタノール溶液17.3mLを加え、13時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、トルエンにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して3.70g(89%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次反応に使用した。

【0120】

MS(EI)m/z 370(M⁺)

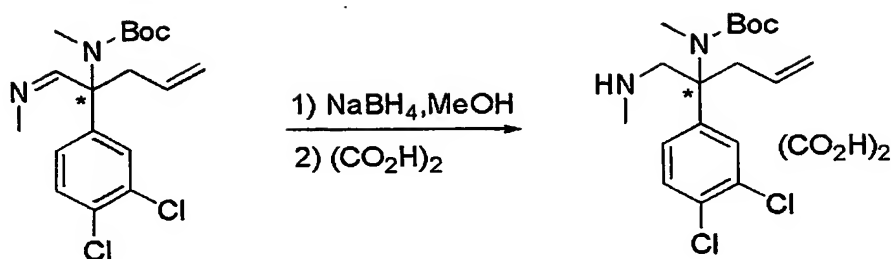
¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.35(9H, s), 2.76(3H, s), 2.80-2.93(1H, m), 3.25(3H, d, J=2.0Hz), 3.30-3.42(1H, m), 5.01-5.18(2H, m), 5.80-6.00(1H, m), 7.15(1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.35-7.46(2H, m), 7.78(1H, s).

【0121】

[実施例3-3] [1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル シュウ酸塩の合成

【0122】

【化 2 2】



【0123】

[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.7gをメタノールに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム174mgを加え50℃にて30分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム173mgを30分おきに5回加え、さらに50℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、シュウ酸425mgの酢酸エチル溶液を加え減圧濃縮し、イソプロピルエーテルにて吸引濾取、乾燥して1.4g(66%)の標題化合物を得た。

【0124】

$[\alpha]_D^{27} = +2.7^\circ$ (c=0.50, MeOH)

mp. 152.0-153.0℃

MS(EI)_{m/z} 372(M⁺)

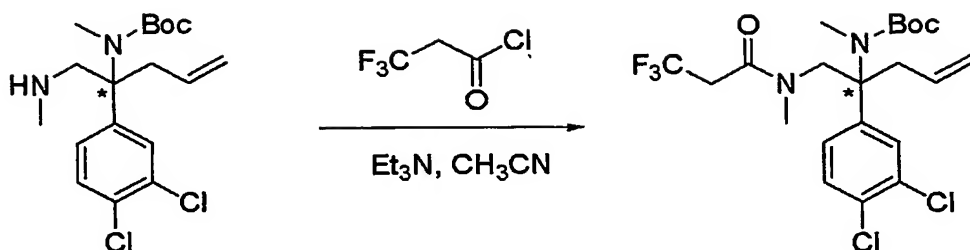
¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.12(9H, s), 2.60(3H, s), 2.81(1H, dd, J=6.5, 13.5Hz), 2.91-3.14(4H, m), 3.54-3.75(2H, m), 5.00-5.15(2H, m), 5.30-5.50(1H, m), 7.19(1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.62(1H, d, J=8.5Hz), 8.00-8.80(2H, br).

【0125】

[実施例5(a)](1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{[メチル-(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル-3-ブテニル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0126】

【化23】



【0127】

[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 3.0gをアセトニトリル30mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン1.7mLおよび3,3,3-トリフルオロプロピオニルクロライド2.36gを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて精製し、2.83g (73%)の標題化合物を得た。

【0128】

MS (FAB) m/z 483 (M^+H)

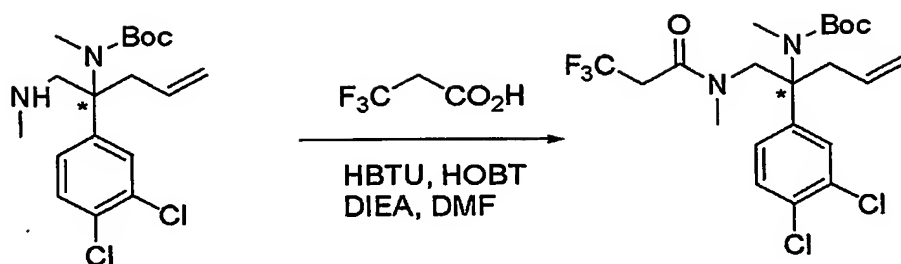
1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.22 (9H, brs), 2.57 (1H, dd, $J=6.5, 7.5$ Hz), 2.74-2.90 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.27-3.38 (2H, m), 4.0-4.20 (1H, m), 4.25-4.42 (1H, m), 4.85-5.04 (2H, m), 5.64-5.85 (1H, m), 7.00 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

【0129】

[実施例5(a1)] [1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{[メチル-(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル}-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成 (別法)

【0130】

【化 2 4】



【0131】

[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 5.0gをN,N-ジメチルホルムアミド50mLに溶解し、室温にて3,3,3-トリフルオロプロピオン酸1.3mL、[2-(1H)-ベンゾトリアゾール-1-イル]-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト5.6g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物2.0gおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン3.5 mLを加え、室温にて2時間攪拌した。さらに3,3,3-トリフルオロプロピオン酸0.6 mL、[2-(1H)-ベンゾトリアゾール-1-イル]-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト2.5g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物1.0gおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.75mLを加え、室温にて1時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて精製し、3.38g (52%)の標題化合物を得た。

【0132】

MS (FAB) m/z 483 (M⁺H)

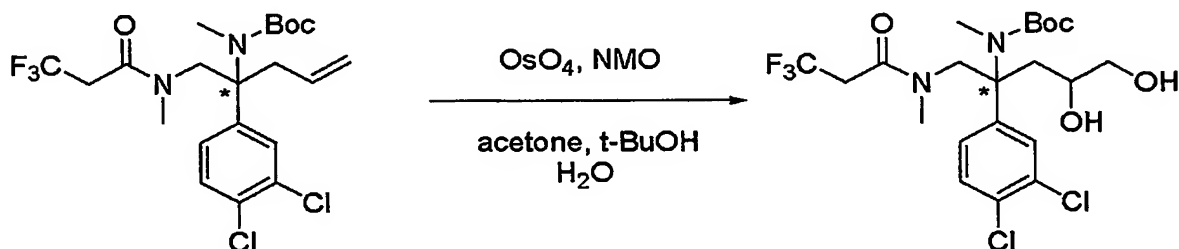
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (9H, brs), 2.57 (1H, dd, J=6.5, 7.5Hz), 2.74-2.90 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.27-3.38 (2H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.25-4.42 (1H, m), 4.85-5.04 (2H, m), 5.64-5.85 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.25 (1H, d, J=2.5Hz), 7.37 (1H, d, J=8.5Hz).

【0133】

【実施例5(b)】(1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-[[メチル-(3,3,3-トリフルオロ-プロピオニル)-アミノ]-メチル}-ブチル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0134】

【化25】



【0135】

(1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[[メチル-(3,3,3-トリフルオロ-プロピオニル)-アミノ]-メチル}-3-ブテニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 2.0gをアセトン5mL、2-メチル-2-プロパノール2.5mLおよび水2.5mLの混合溶媒に溶解させ、四酸化オスミウム(2.5% 2-メチル-2-プロパノール溶液) 561 μ L、N-メチルモルホリンN-オキサイド971mgを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え室温にて30分間攪拌した後、不溶物をセライトろ過により除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.95g (91%)の標題化合物を得。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0136】

MS (FAB) m/z 518 (M^+H)

1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.20 (9H, brs), 1.93-2.53 (4H, m), 3.09 (3H, s), 3.00-3.62 (6H, m), 3.68-3.80 (2H, m), 4.68-5.38 (2H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.20-7.32 (1H, m), 7.37-7.46 (1H, m).

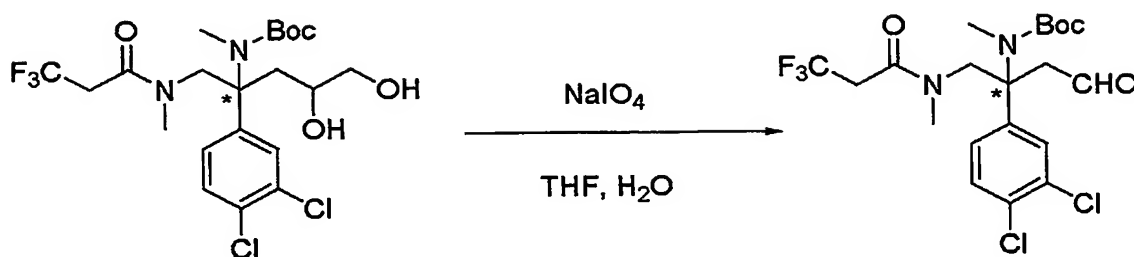
【0137】

【実施例5(c)】(1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[[メチル-(3,3,3-トリフルオロ-ブ

ロピオニル)-アミノ]-メチル}-3-オキソ-プロピル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0138】

【化26】



【0139】

(1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-{[メチル-(3,3,3-トリフルオロ-プロピオニル)-アミノ]-メチル}-ブチル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.95gをテトラヒドロフラン20mLおよび水10mLの混合溶媒に溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム1.61gを加え室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.79g (98%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0140】

MS (FAB) m/z 485 (M^+H)

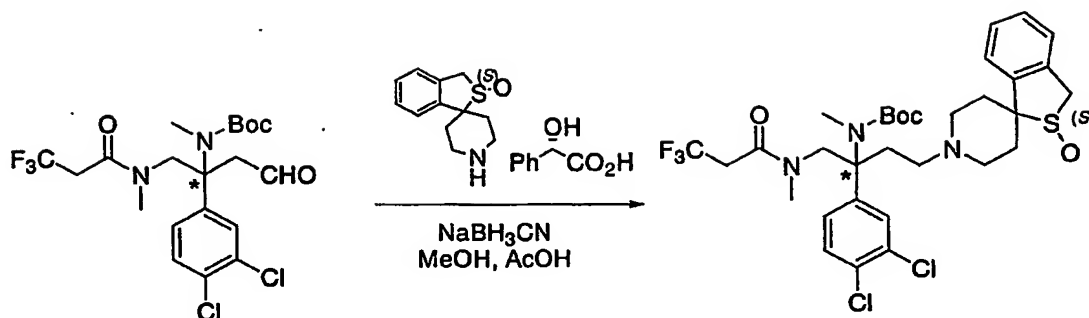
1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (9H, brs), 2.78 (3H, s), 2.94-3.14 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.18-3.37 (3H, m), 4.24 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 4.52 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 9.67 (1H, t, $J=2.0$ Hz).

【0141】

[実施例5(d)] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{[メチル-(3,3,3-トリフルオロ-プロピオニル)-アミノ]-メチル}-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド]-1-イル-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0142】

【化27】



【0143】

(1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{[メチル-(3,3,3-トリフルオロ-プロピオニル)-アミノ]-メチル}-3-オキシ-プロピル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル をメタノール20mLに溶解させ、スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド/(S)-(+)-マンデル酸塩 1.08gおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム191mgを加えた。酢酸0.3mLを加えpH 4とし、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:2、次いでクロロホルム：メタノール=20:1から5:1) にて精製し、1.38g (97%)の標題化合物を得た。

【0144】

MS (FAB) m/z 690 (M⁺H)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (9H, s), 1.51 (1H, d, J=13Hz), 1.82-2.08 (2H, m), 2.15-2.68 (7H, m), 2.72-3.05 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.20-3.42 (2H, m), 3.92-4.65 (2H, m), 3.97 (1H, d, J=17Hz), 4.30 (1H, d, J=17Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.22-7.48 (6H, m).

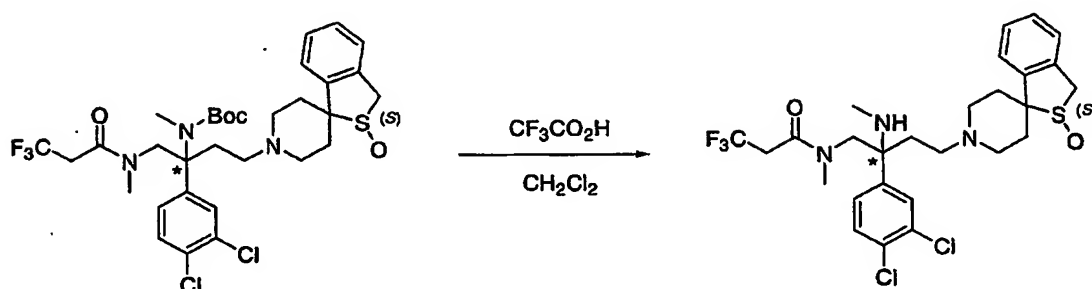
【0145】

[実施例5(e)]N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)

c) チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]- (2S) オキサイド}-1-イル-ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチル-プロピオンアミドの合成

【0146】

【化28】



【0147】

[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{[メチル-(3,3,3-トリフルオロ-プロピオニル)-アミノ]-メチル}-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]- (2S) oxide]-1-イル-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.38gを塩化メチレン20mLに溶解させ、トリフルオロ酢酸10mLを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え中和した後、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.09g (92%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0148】

MS (FAB) m/z 590 (M^+H)

1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.95-2.68 (10H, m), 2.26 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.92-3.28 (4H, m), 3.42 (1H, d, $J=13Hz$), 3.93-4.12 (2H, m), 4.34 (1H, d, $J=17Hz$), 7.25-7.42 (5H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.5Hz$), 7.63 (1H, d, $J=2.0Hz$).

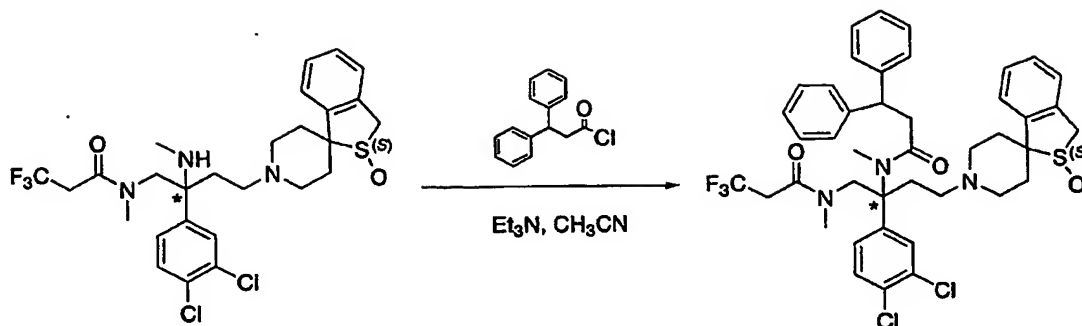
【0149】

[実施例5(f)] N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3,3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]- (2S) オキサイド]-1-イル-ブチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-メチル-プロピオンアミドの

合成

【0150】

【化29】



【0151】

N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-メチル-プロピオンアミド 300mgをアセトニトリル5mLに溶解させ、氷冷下トリエチルアミン212 μ Lおよび3,3-ジフェニルプロピオニルクロライド373mgを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル、次いで酢酸エチル：メタノール=20：1から5：1)にて精製し、350mg(86%)の標題化合物を得た。

【0152】

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.44-1.58(1H, m), 1.77-1.92(1H, m), 1.97-2.47(7H, m), 2.56(3H, s), 2.65-2.85(2H, m), 2.97-3.27(8H, m), 3.97(1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 4.05-4.18(1H, m), 4.29(1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 4.22-4.42(1H, m), 4.61(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.10-7.37(16H, m).

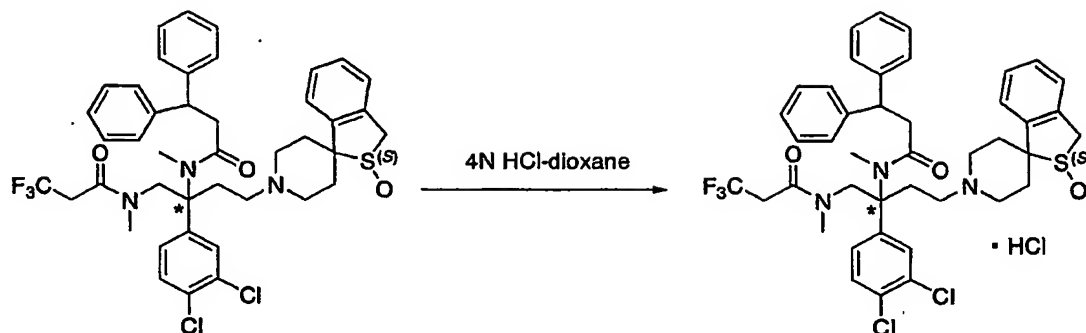
【0153】

[実施例5(g)]N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3,3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-メチル-プロピオンアミド 塩

酸塩の合成 (化合物番号1)

【0154】

【化30】



【0155】

N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3,3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブチル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチル-プロピオンアミド 350mgを塩化メチレン 2mLに溶解させ、4N塩酸-1,4-ジオキサン 1mLを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルにて濾取し、乾燥させ、307mg (84%)の標題化合物を得た。

【0156】

$[\alpha]_D^{27} = -14.1^\circ$ (c=0.21, MeOH)

MS (FAB) m/z 798 (M⁺H)

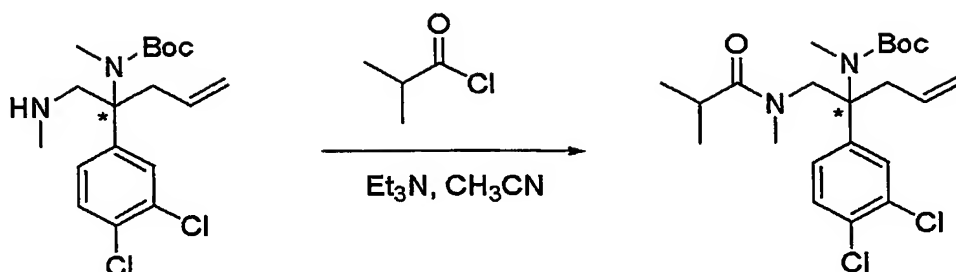
¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.88-2.02 (1H, m), 2.15-2.60 (6H, m), 2.68-2.86 (1H, m), 2.90-3.10 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.15-3.50 (6H, m), 3.52-3.95 (3H, m), 4.08 (1H, d, J=17Hz), 4.23 (1H, d, J=12Hz), 4.36 (2H, t, J=7.5Hz), 4.69 (1H, d, J=17Hz), 7.03-7.48 (17H, m), 10.45 (1H, br).

【0157】

[実施例6(a)] 1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチリル-メチルアミノ)-メチル]-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0158】

【化 3 1】



【0159】

実施例4で得た[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 2.0gをアセトニトリル40mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン1.49mLおよびイソブチリルクロライド1.12mLを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) にて精製し、1.53g (64%)の標題化合物を得た。

【0160】

MS (FAB) m/z 443 (M^+H)

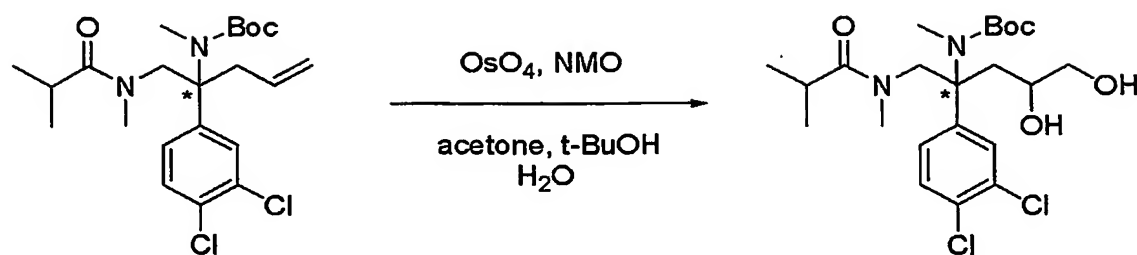
1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.14 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 1.23 (9H, s), 2.55 (1H, dd, $J=7.0, 13.5$ Hz), 2.78 (3H, s), 2.78-2.85 (2H, m), 3.09 (3H, s), 4.08-4.16 (2H, m), 4.86-4.99 (2H, m), 5.85-5.87 (1H, m), 7.02 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

【0161】

[実施例6(b)] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-[(イソブチリル-メチルアミノ)-メチル]-ブチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0162】

【化 3 2】



【0163】

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチリル-メチルアミノ)-メチル]-3-ブテニル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.12gをアセトン3mL、2-メチル-2-プロパノール1.5mLおよび水1.5mLの混合溶媒に溶解させ、四酸化オスミウム(2.5%2-メチル-2-プロパノール溶液)302 μ L、N-メチルモルホリンN-オキサイド592mgを加え、室温にて2.5日攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え室温にて10分間攪拌した後、不溶物をセライトろ過により除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮を行い、1.13g(94%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用い。

【0164】

MS (FAB) m/z 477 (M^+H)

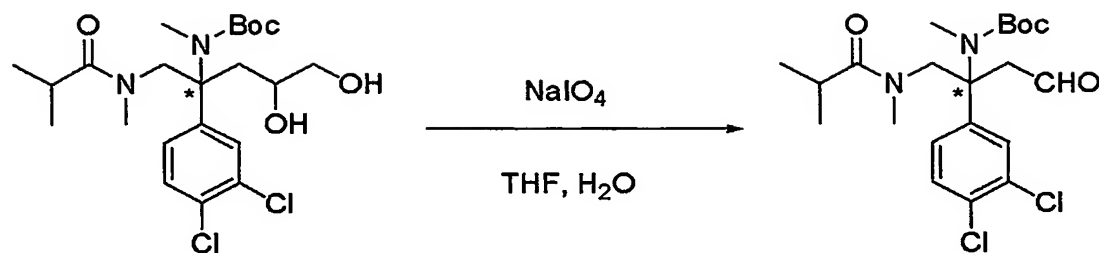
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.04-1.20 (15H, m), 1.90-2.23 (2H, m), 2.41 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 2.65-3.65 (9H, m), 3.72 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 5.02-5.28 (1H, m), 5.52-5.78 (1H, m), 7.00-7.15 (1H, m), 7.18-7.35 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【0165】

[実施例6(c)] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチリル-メチルアミノ)-メチル]-3-オキソ-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0166】

【化 3 3】



【0167】

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-[(イソブチリル-メチルアミノ)-メチル]-ブチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.41gをテトラヒドロフラン8mLおよび水8mLの混合溶媒に溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム1.3gを加え室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.33g (定量的)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0168】

MS (FAB) m/z 445 (M^+H)

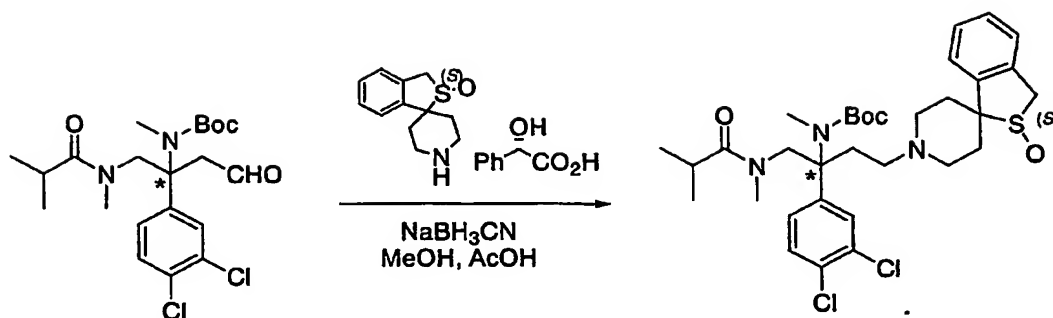
1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.13 (6H, dd, $J=3.0, 7.0Hz$), 1.23-1.29 (9H, m), 2.73 (3H, s), 2.76-2.84 (1H, m), 2.90 (1H, d, $J=16Hz$), 3.11 (3H, s), 3.16 (1H, d, $J=16Hz$), 4.10-4.18 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J=13Hz$), 7.10 (1H, dd, $J=2.5, 8.5Hz$), 7.33 (1H, d, $J=2.5Hz$), 7.41 (1H, dd, $J=2.5, 8.5Hz$), 9.71 (1H, t, $J=2.0Hz$).

【0169】

[実施例6(d)] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチリル-メチルアミノ)-メチル]-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド]-1-イル-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0170】

【化 3 4】



【0171】

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチリル-メチルアミノ)-メチル]-3-オキソ-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.33g をメタノール 15mL に溶解させ、スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド/(S)-(+)-マンデル酸塩 1.45g およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム 257mg を加えた。酢酸を加え pH 4 とし、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル、次いでクロロホルム：メタノール=20：1）にて精製し、1.85g（95%）の標題化合物を得た。

【0172】

MS (FAB) m/z 650 (M^+H)

1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.16 (6H, dd, $J=4.0, 6.5$ Hz), 1.20-1.29 (9H, m), 1.50 (1H, d, $J=15$ Hz), 1.79-2.01 (2H, m), 2.17-2.52 (7H, m), 2.58-2.79 (2H, m), 2.82-2.87 (5H, m), 3.13 (3H, s), 3.97 (1H, d, $J=17$ Hz), 4.07-4.19 (1H, m), 4.29 (1H, d, $J=17$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.19-7.33 (5H, m), 7.39 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

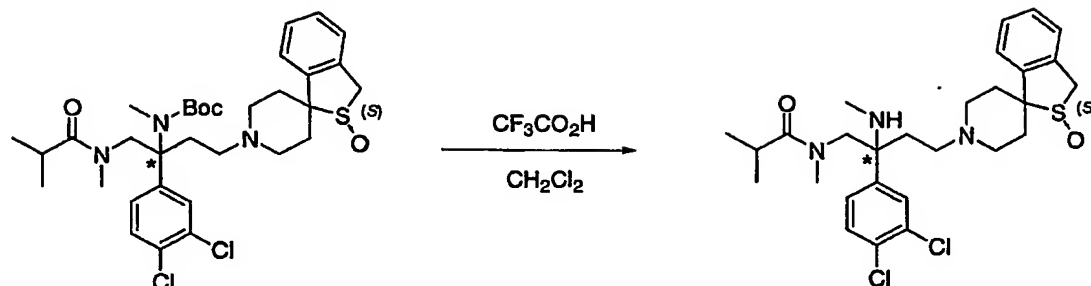
【0173】

[実施例 6(e)] N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-プロチル]-N-メチル

-イソブチルアミドの合成

【0174】

【化35】



【0175】

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチル-メチルアミノ)-メチル]-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.85gを塩化メチレン10mLに溶解させ、トリフルオロ酢酸5mLを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え中和した後、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.35g (86%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0176】

MS (FAB) m/z 550 (M⁺H)

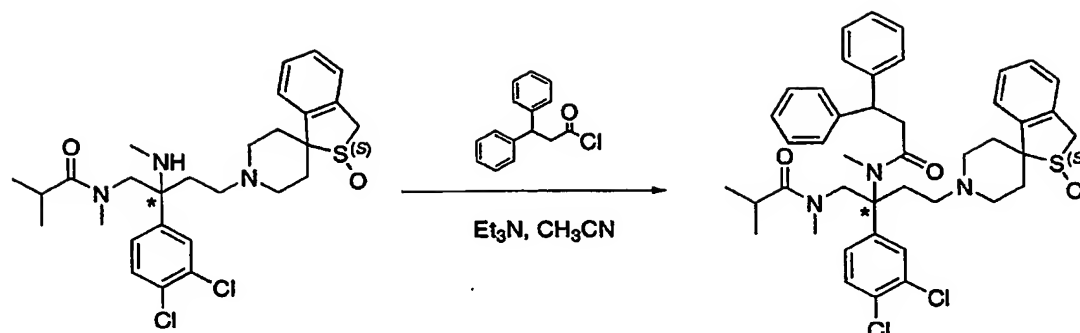
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.02 (3H, d, J=6.5Hz), 1.09 (3H, d, J=7.0Hz), 1.57-1.66 (4H, m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.31-2.45 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.64-2.79 (2H, m), 2.97-3.09 (2H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.83-4.00 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=17Hz), 4.35 (1H, d, J=17Hz), 7.25-7.40 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.58-7.65 (1H, m).

【0177】

[実施例6(f)]N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3,3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブチル}-N-メチル-イソブチルアミドの合成

【0178】

【化36】



【0179】

N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブチル]-N-メチル-イソブチルアミド 1.0gをアセトニトリル20mLに溶解させ、氷冷下トリエチルアミン761 μ Lおよび3,3-ジフェニルプロピオニルクロライド1.34gを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル、次いで酢酸エチル：メタノール=20：1、次いでクロロホルム：メタノール=20：1）にて精製した。

【0180】

MS (FAB) m/z 758 (M⁺H)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.07(3H, s), 1.09(3H, s), 1.42-1.55(1H, m), 1.76-1.90(1H, m), 1.94-2.06(1H, m), 2.10-2.47(7H, m), 2.54(3H, s), 2.63-2.88(3H, m), 3.00-3.18(5H, m), 3.90-4.10(2H, m), 4.23-4.36(2H, m), 4.62(1H, t, J=7.5Hz), 6.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.12-7.35(16H, m).

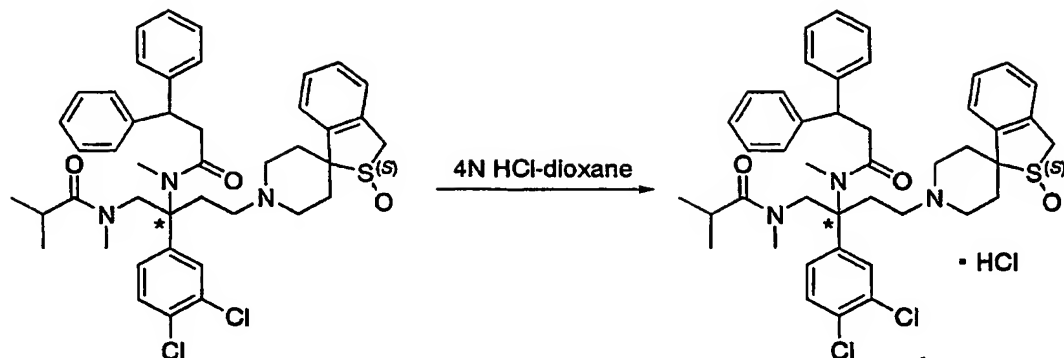
【0181】

[実施例6(g)]N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3,3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブチル]-N-メチル-イソブチルアミド 塩酸塩の合成（化合物

番号2)

【0182】

【化37】



【0183】

N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3,3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド]-1-イル-ブチル]-N-メチル-イソブチルアミドを塩化メチレンに溶解させ、4N塩酸-1,4-ジオキサンを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルにて濾取し、乾燥させ、1.15g(80%)の標題化合物を得た。

【0184】

MS (FAB) m/z 758 ($M+H$)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.98 (6H, dd, $J=3.0, 6.5\text{Hz}$), 2.00 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 2.09-2.29 (3H, m), 2.33-2.47 (2H, m), 2.64-2.79 (3H, m), 3.00-3.03 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.23-3.50 (6H, m), 3.60-3.90 (1H, m), 4.09 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.22 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 4.36 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.70 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.06-7.17 (3H, m), 7.22-7.33 (10H, m), 7.33-7.45 (4H, m), 10.33 (1H, br).

【0185】

[実施例6(h)]N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3,3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド]-1-イル-ブチル]-N-メチル-イソブチルアミド 臭化水素酸塩

【0186】

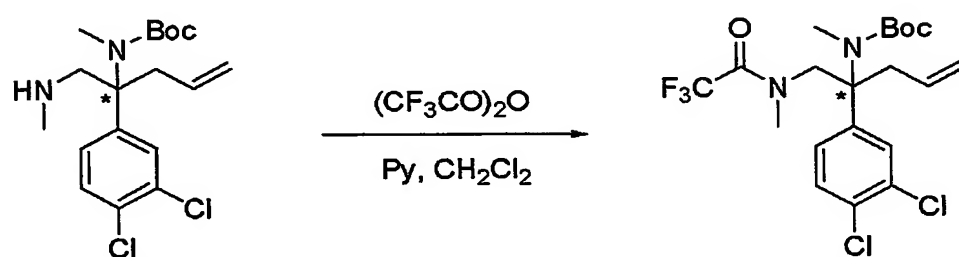
$[\alpha]_D^{27} = -23.3^\circ$ ($c=0.207$, MeOH)

【0187】

[実施例7(a)] (1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[[メチル-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル]-3-ブテニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0188】

【化38】



【0189】

実施例4で得た[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル240mgを塩化メチレン5mLに溶解し、氷冷下ピリジン107 μ Lおよびトリフルオロ酢酸無水物186 μ Lを加え、氷冷下40分間撹拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) にて精製し、250mg (77%)の標題化合物を得た。

【0190】

MS (FAB) m/z 469 (M^+H)

1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (9H, s), 2.58 (1H, dd, $J=7.0, 13.5$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J=7.0, 13.5$ Hz), 3.02 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.07-4.28 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 4.86-5.06 (2H, m), 5.55-5.75 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

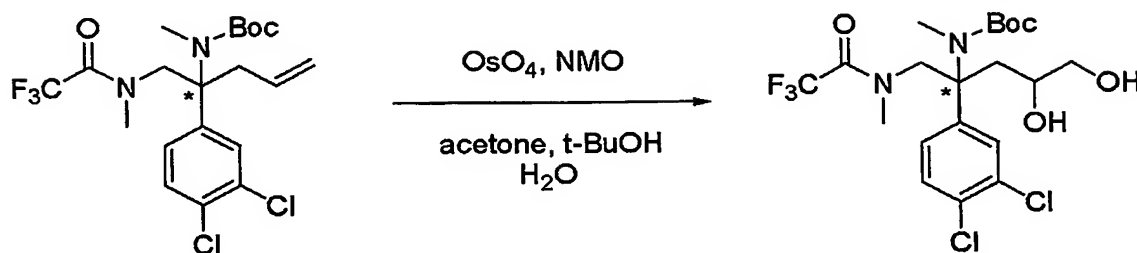
【0191】

[実施例7(b)] [1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-[[メチル-(2,2,2

-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル}-ブチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0192】

【化39】



【0193】

(1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{[メチル-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル}-3-ブテニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 659mgをアセトン4 mL、2-メチル-2-プロパノール2mLおよび水2mLの混合溶媒に溶解させ、四酸化オスミウム(2.5% 2-メチル-2-プロパノール溶液)338 μ L、N-メチルモルホリンN-オキサイド329mgを加え、室温にて一晩撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え室温にて30分間撹拌した後、不溶物をセライトろ過により除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、701mg (定量的)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0194】

MS (FAB) m/z 503 (M⁺H)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.24 (9H, brs), 1.76-1.88 (1H, m), 1.94-2.20 (2H, m), 2.26-2.50 (1H, m), 3.00-3.30 (6H, m), 3.38-3.63 (2H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 3.90-4.20 (1H, m), 4.95-5.25 (1H, m), 7.00-7.15 (1H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m).

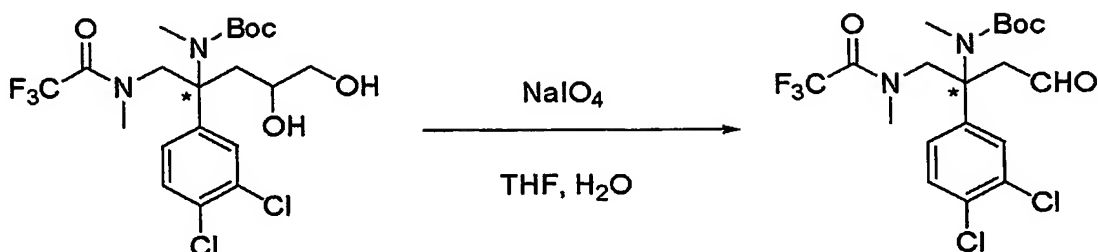
【0195】

[実施例7(c)] (1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{メチル-(2,2,2-トリフルオロアセ

チル)-アミノ}-メチル)-3-オキソ-プロピル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0196】

【化40】



【0197】

(1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-[[メチル-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル]-ブチル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 701mgをテトラヒドロフラン4mLおよび水4mLの混合溶媒に溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム596mgを加え室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、633mg (97%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0198】

MS (FAB) m/z 471 (M^+H)

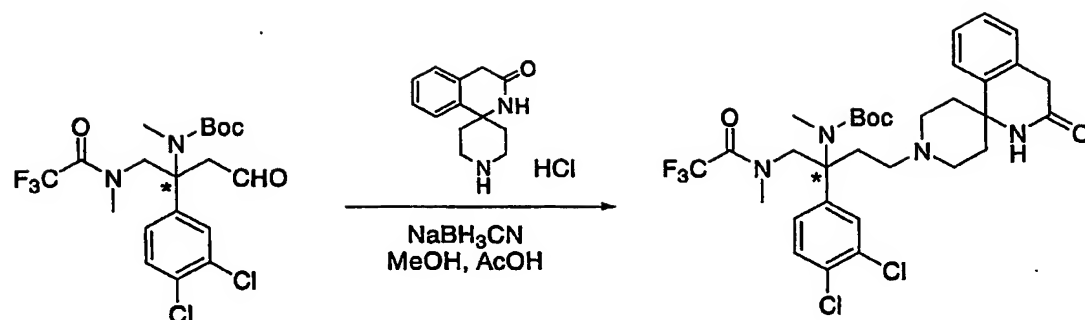
1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (9H, s), 2.95 (3H, s), 2.90-3.10 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.23 (1H, d, $J=16$ Hz), 4.37 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 4.53 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 9.62 (1H, t, $J=2.0$ Hz).

【0199】

[実施例7(d)] 1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[[メチル-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル]-3-{スピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1-イル-プロピル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0200】

【化 4 1】



【0201】

(1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{[メチル-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル}-3-オキソ-プロピル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 300mgをメタノール5mLに溶解させ、スピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-3(4H)-オン 塩酸塩 225mgおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム59mgを加えた。酢酸0.2 mLを加えpH 4とし、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2、次いでクロロホルム：メタノール=20：1) にて精製し、323mg (76%)の標題化合物を得た。

【0202】

MS (FAB) m/z 671 (M⁺H)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (9H, brs), 1.63-1.80 (2H, m), 1.90-2.30 (7H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.71 (1H, d, J=10Hz), 2.81 (1H, d, J=10Hz), 3.05 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.05-4.28 (1H, m), 4.45-4.68 (1H, m), 6.29 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.10-7.38 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz).

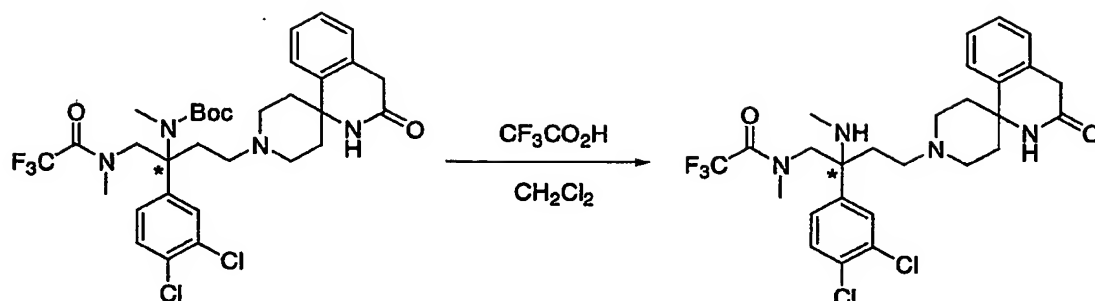
【0203】

[実施例7(e)]N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1-イル-ブチル}-2,2,2-トリフルオ

ロ-N-メチル-アセトアミドの合成

【0204】

【化42】



【0205】

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-} [メチル-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル}-3-{スピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1-イル-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 323mgを塩化メチレン4mLに溶解させ、トリフルオロ酢酸2mLを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え中和した後、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、264mg(96%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0206】

MS (FAB) m/z 571 (M^+H)

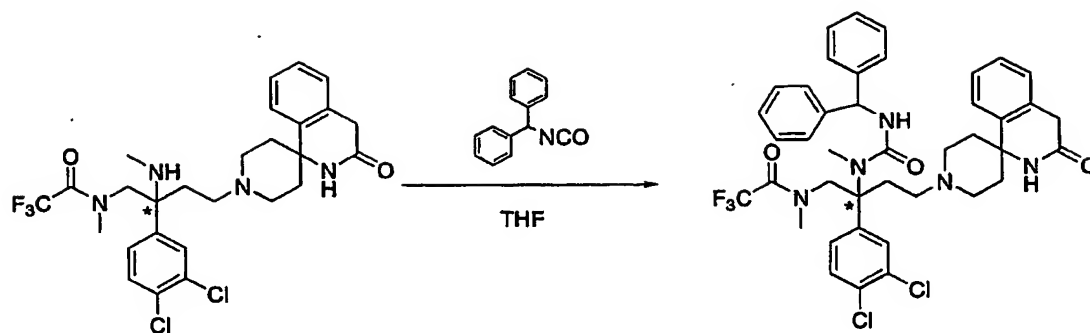
1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.73-1.88 (2H, m), 1.95-2.60 (9H, m), 2.28 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.88-3.03 (2H, m), 3.48 (1H, d, $J=14$ Hz), 3.64 (2H, s), 3.93 (1H, d, $J=14$ Hz), 6.36 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 7.23-7.42 (4H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=2.5$ Hz).

【0207】

[実施例7(f)]N-{2-(3-ベンズヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3,4-ジヒドロジクロロフェニル)-4-{スピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1-イル-プロピル}-2,2,2-トリフルオロ-N-メチル-アセトアミドの合成

【0208】

【化43】



【0209】

N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1-イル-ブチル]-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド 264mgをテトラヒドロフラン5mLに溶解させ、ジフェニルメチルイソシアナート175 μ Lを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2、次いでクロロホルム：メタノール=20：1) にて精製した。

【0210】

MS (FAB) m/z 780 (M⁺H)

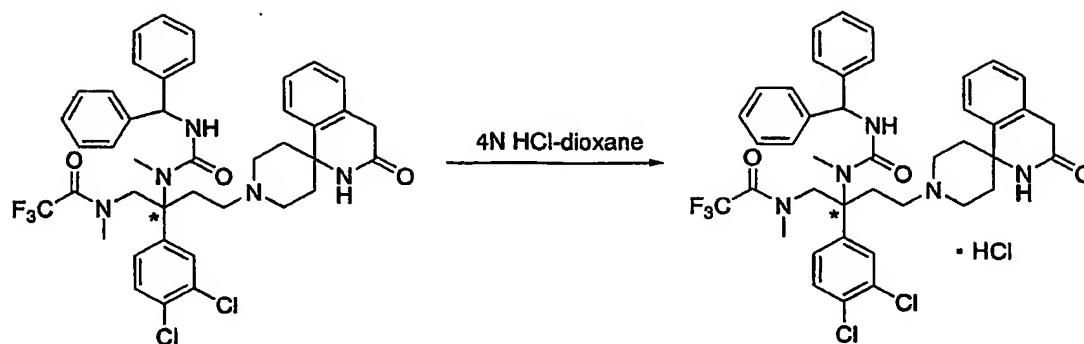
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.55-1.80(2H, m), 1.93-2.27(7H, m), 2.41-2.57(1H, m), 2.68-2.85(2H, m), 2.89(3H, s), 3.12(3H, s), 3.61(2H, s), 4.34(1H, d, J=13.5Hz), 4.49(1H, d, J=13.5Hz), 5.07(1H, d, J=7.0Hz), 5.99(1H, d, J=7.0Hz), 6.24(1H, s), 7.03(1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.10-7.43(16H, m).

【0211】

[実施例7(g)]N-[2-(3-ベンズヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3,4-ジヒドロジクロロフェニル)-4-{スピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1-イル-ブチル]-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド 塩酸塩の合成 (化合物番号3)

【0212】

【化 4 4】



【0213】

N-{2-(3-ベンズヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3,4-ジヒドロジクロロフェニル)-4-{スピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1-イル-ブチル}-2,2,2-トリフルオロ-N-メチル-アセトアミドを塩化メチレンに溶解させ、4 N塩酸-1,4-ジオキサンを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルにて濾取し、乾燥させ、319mg (85%)の標題化合物を得た。

【0214】

MS (FAB) m/z 780 (M^+H)

1H -NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.82-1.99 (2H, m), 2.75 (3H, s), 2.79-3.12 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.22-3.50 (8H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, s), 4.18 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 5.85 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.15-7.42 (15H, m), 7.52-7.62 (2H, m), 8.29 (1H, s), 10.77 (1H, br).

【0215】

[実施例7(h)] N-{2-(3-ベンズヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3,4-ジヒドロジクロロフェニル)-4-{スピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1-イル-ブチル}-2,2,2-トリフルオロ-N-メチル-アセトアミド 硫酸塩

【0216】

$[\alpha]_D^{28} = -5.9^\circ$ ($c=0.209$, MeOH)

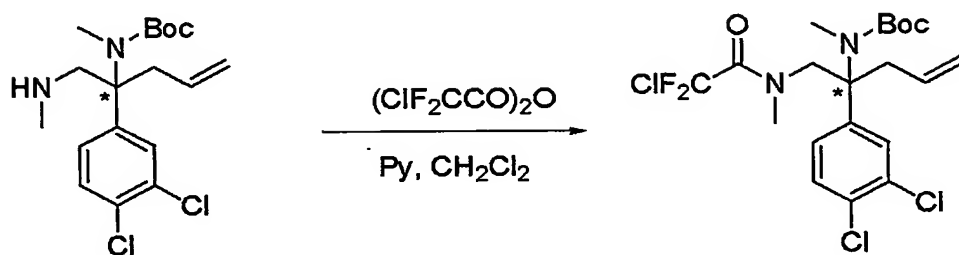
【0217】

[実施例8(a)] [1-{(2-クロロ-2,2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ}-メチル]

-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0218】

【化45】



【0219】

実施例4で得た[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル500mgを塩化メチレン10mLに溶解し、氷冷下ピリジン163 μ Lおよびクロロジフルオロ酢酸無水物350 μ Lを加え、氷冷下50分間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、300mg (46%)の標題化合物を得た。

【0220】

MS (FAB) m/z 487 (M+3H), 485 (M+H)

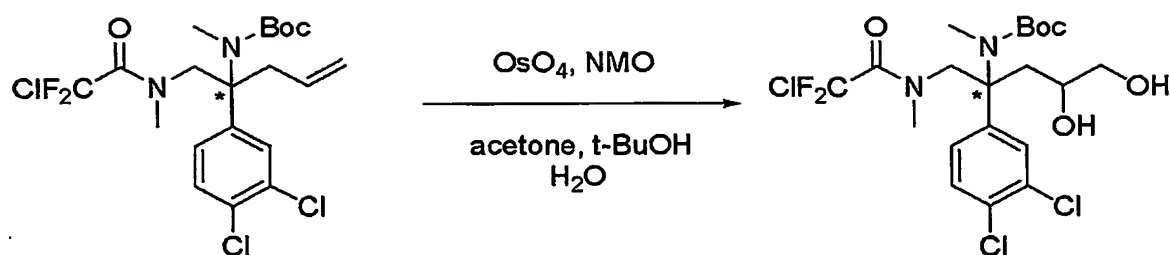
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (9H, s), 2.59 (1H, dd, J=7.0, 14Hz), 2.78 (1H, dd, J=7.0, 14Hz), 3.05 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.07-4.30 (1H, m), 4.40 (1H, d, J=12.5Hz), 4.89-5.01 (2H, m), 5.60-5.75 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.24 (1H, d, J=2.5Hz), 7.38 (1H, d, J=8.5Hz).

【0221】

[実施例8(b)][1-{[(2-クロロ-2,2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ]-メチル}-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシブチル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0222】

【化 4 6】



【0223】

[1-[(2-クロロ-2,2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ]-メチル]-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 300mgをアセトン10mL、2-メチル-2-プロパノール5mLおよび水5mLの混合溶媒に溶解させ、四酸化オスミウム(2.5% 2-メチル-2-プロパノール溶液)148 μ L、N-メチルモルホリンN-オキサイド218mgを加え、室温にて一晚攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え室温にて30分間攪拌した後、不溶物をセライトろ過により除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、323mg(定量的)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0224】

MS (FAB) m/z 521 (M+3H), 519 (M+H)

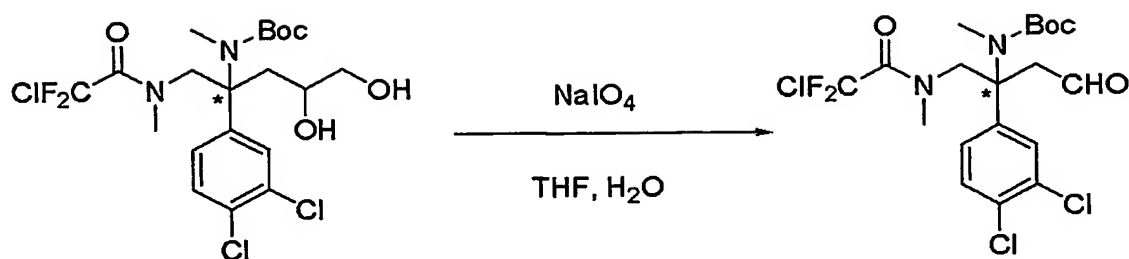
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (9H, brs), 1.78-1.90 (1H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.41 (1H, t, J=4.5Hz), 3.11 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.39-3.68 (1H, m), 3.72 (2H, t, J=4.5Hz), 3.90-4.40 (1H, m), 4.90-5.44 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=2.0, 8.0Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0Hz), 7.43 (1H, dd, J=4.5, 8.0Hz).

【0225】

[実施例8(c)][1-[(2-クロロ-2,2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ]-メチル]-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-オキソ-プロピル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0226】

【化 4 7】



【0227】

[1-[(2-クロロ-2,2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ]-メチル]-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシブチル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 323mg をテトラヒドロフラン 3mL および水 3mL の混合溶媒に溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム 266mg を加え室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮を行い、291mg (96%) の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0228】

MS (FAB) m/z 489 ($M+3H$), 487 ($M+H$)

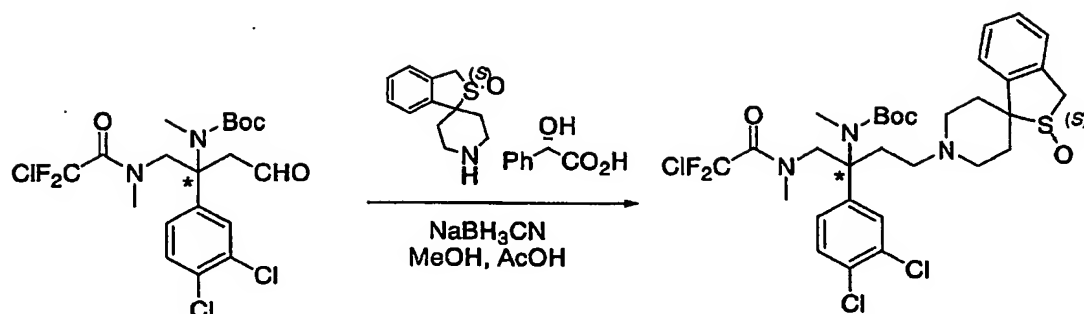
1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.28 (9H, s), 2.97 (3H, s), 3.04 (1H, d, $J=16.5$ Hz), 3.07 (3H, s), 3.22 (1H, d, $J=16.5$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 4.55 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J=2.5, 5.5$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=5.5, 8.5$ Hz), 9.64 (1H, t, $J=1.5$ Hz).

【0229】

[実施例 8(d)] [1-[(2-クロロ-2,2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ]-メチル]-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-[スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド]-1-イル-プロピル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0230】

【化48】



【0231】

[1-[(2-クロロ-2,2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ]-メチル]-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-オキソ-プロピル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 956mg をメタノール10mLに溶解させ、スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド/(S)-(+)-マンデル酸塩 878mgおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム156mgを加えた。酢酸0.3mLを加えpH 4とし、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2、次いでクロロホルム：メタノール=20：1) にて精製し、1.31g (96%)の標題化合物を得た。

【0232】

MS (FAB) m/z 694 ($M+3H$), 692 ($M+H$)

1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (9H, s), 1.51 (1H, d, $J=15Hz$), 1.81-1.98 (1H, m), 2.01-2.44 (7H, m), 2.53-2.57 (1H, m), 2.74 (1H, d, $J=12Hz$), 2.88 (1H, d, $J=12Hz$), 3.06 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.98 (1H, d, $J=17Hz$), 4.10-4.27 (1H, m), 4.30 (1H, d, $J=17Hz$), 4.40-4.70 (1H, m), 7.05 (1H, dd, $J=2.5, 8.5Hz$), 7.20-7.38 (5H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.5Hz$).

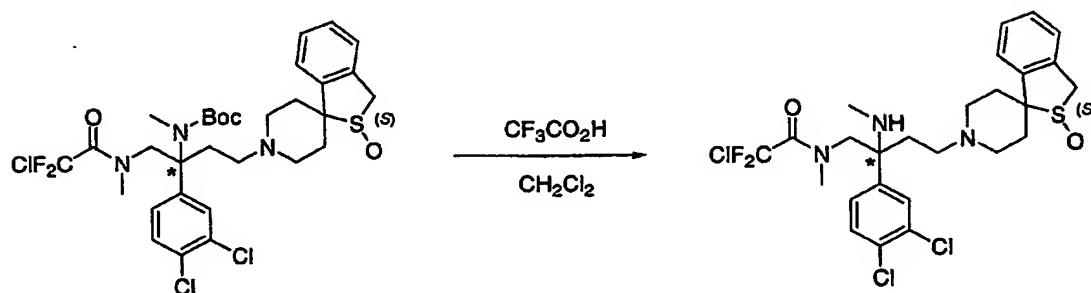
【0233】

[実施例8(e)]2-クロロ-N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピ

ロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-プチ
リル}-2,2-ジフルオロ-N-メチル-アセトアミドの合成

【0234】

【化49】



【0235】

{1-}[(2-クロロ-2,2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ]-メチル}-1-(3,4-ジ
クロロフェニル)-3-{スピロ[ベンゾ(c)チフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オ
キサイド}-1-イル-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.31gを塩化メ
チレン10mLに溶解させ、トリフルオロ酢酸5mLを加え、室温にて45分間攪拌した
。反応液に飽和重層水を加え中和した後、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽
和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、970mg
(87%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0236】

MS (FAB) m/z 594 ($M+3H$), 592 ($M+H$)

1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.57-1.65 (2H, m), 1.96-2.22 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.35-2.52 (6H, m), 2.75 (3H, t, $J=2.0Hz$), 2.95 (1H, d, $J=12Hz$), 3.06 (1H, d, $J=10Hz$), 3.49 (1H, d, $J=14Hz$), 3.91 (1H, d, $J=14Hz$), 4.02 (1H, d, $J=17Hz$), 4.34 (1H, d, $J=17Hz$), 7.28-7.37 (5H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.5Hz$), 7.66 (1H, d, $J=2.5Hz$).

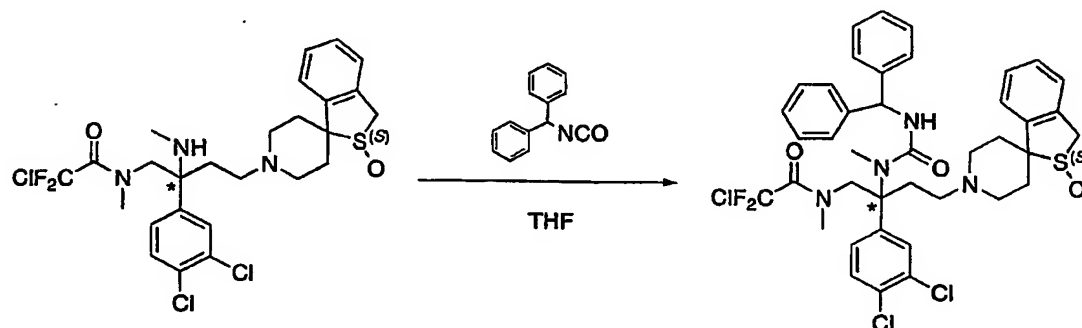
【0237】

[実施例8(f)]N-72-(3-ベンゾヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3,4-ジクロロフ

エニル)-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-1-ブチル}-2-クロロ-2,2-ジフルオロ-N-メチル-アセトアミドの合成

【0238】

【化50】



【0239】

2-クロロ-N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-1-ブチル}-2,2-ジフルオロ-N-メチル-アセトアミド 85mgをテトラヒドロフラン2mLに溶解させ、ジフェニルメチルイソシアナート90mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2、次いでクロロホルム:メタノール=20:1) にて精製した。

【0240】

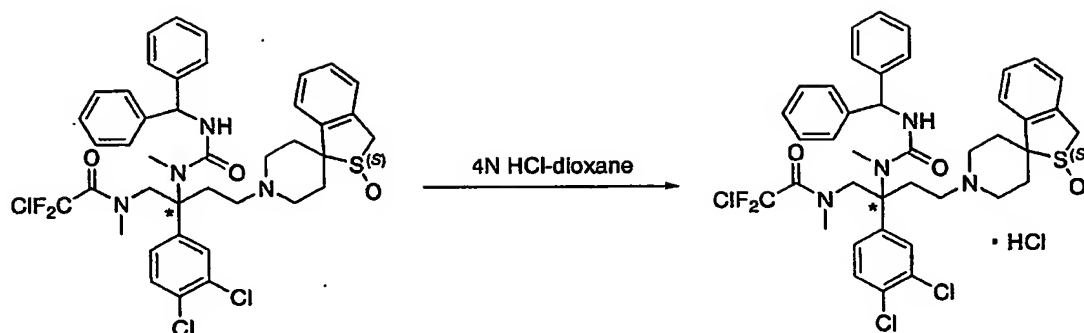
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45-1.63(1H, m), 1.78-1.93(1H, m), 2.01-2.58(8H, m), 2.70-2.95(5H, m), 3.10(3H, s), 3.98(1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 4.30(1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 4.42(2H, br), 5.06(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.00(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.06(1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 7.10-7.33(16H, m).

【0241】

[実施例8(g)]N-{2-(3-ベンゾヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-1-ブチル}-2-クロロ-2,2-ジフルオロ-N-メチル-アセトアミド 塩酸塩の合成 (化合物番号4)

【0242】

【化 5 1】



【0243】

N-[2-(3-ベンゾヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4- $\{$ スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド $\}$ -1-イル1-ブチル $\}$ -2-クロロ-2,2-ジフルオロ-N-メチル-アセトアミドを塩化メチレンに溶解させ、4N塩酸-1,4-ジオキサンを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルにて濾取し、乾燥させ、104mg (88%)の標題化合物を得た。

【0244】

MS(FAB) m/z : 803 ($M+3H$), 801 ($M+H$)

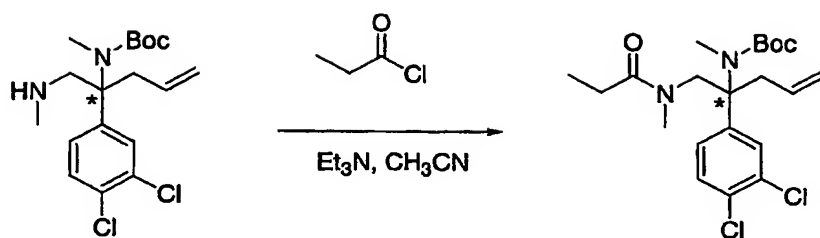
1H -NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.99 (1H, d, $J=15Hz$), 2.26 (2H, d, $J=13Hz$), 2.40-2.62 (1H, m), 2.70-2.88 (4H, m), 2.90-3.18 (7H, m), 3.20-3.43 (2H, m), 3.55 (2H, d, $J=9.0Hz$), 4.08 (1H, d, $J=17Hz$), 4.22-4.28 (2H, m), 4.68 (1H, d, $J=17Hz$), 5.84 (1H, d, $J=7.5Hz$), 7.22-7.40 (15H, m), 7.55 (2H, d, $J=8.5Hz$), 10.78 (1H, br).

【0245】

[実施例9(a)] 1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-3-ブテニル-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0246】

【化52】



【0247】

実施例4で得た[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 2.0gをアセトニトリル40mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン1.49mLおよびプロピオニルクロライド932 μ Lを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、1.44g(63%)の標題化合物を得た。

【0248】

MS (FAB) m/z 429 (M⁺H)

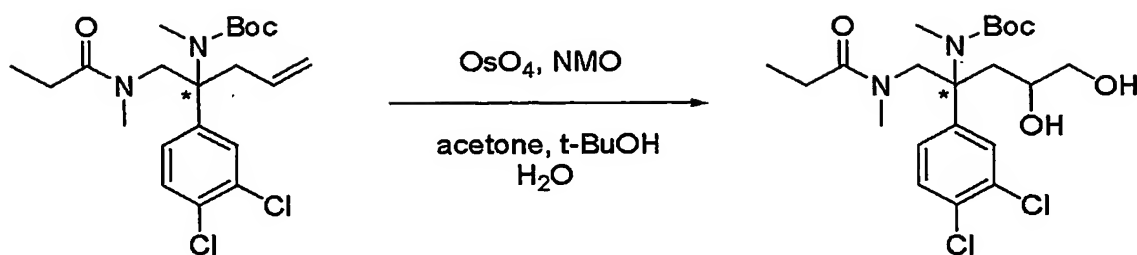
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.16 (3H, t, J=7.5Hz), 1.19 (9H, brs), 2.35 (2H, q, J=7.5Hz), 2.57 (1H, dd, J=7.5, 13.5Hz), 2.75 (3H, s), 2.67-2.88 (1H m), 3.08 (3H, s), 3.97-4.32 (2H, m), 4.82-5.03 (2H, m), 5.72-5.93 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.26 (1H, d, J=2.5Hz), 7.36 (1H, d, J=8.5Hz).

【0249】

[実施例9(b)] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-ブチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0250】

【化 5 3】



【0251】

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-3-ブテニル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.0gをアセトン3mL、2-メチル-2-プロパノール1.5mLおよび水1.5mLの混合溶媒に溶解させ、四酸化オスミウム(2.5%2-メチル-2-プロパノール溶液)278 μ L、N-メチルモルホリンN-オキサイド546mgを加え、室温にて一晩攪拌し。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え室温にて10分間攪拌した後、不溶物をセライトろ過により除去し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.09g (定量的)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0252】

MS (FAB) m/z 463 (M^+H)

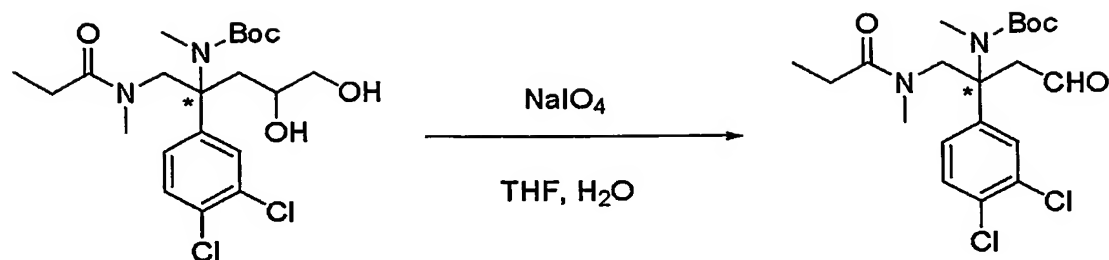
1H -NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.93-1.45 (12H, m), 1.98-2.50 (7H, m), 2.80-3.80 (8H, m), 5.00-5.28 (1H, m), 5.50-5.75 (1H, m), 7.00-7.16 (1H, m), 7.20-7.32 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

【0253】

[実施例9(c)] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-3-オキソ-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0254】

【化 5 4】



【0255】

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-ブチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.09gをテトラヒドロフラン8mLおよび水8mLの混合溶媒に溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム1.0gを加え室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.05g (定量的)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0256】

MS (FAB) m/z 431 (M^+H)

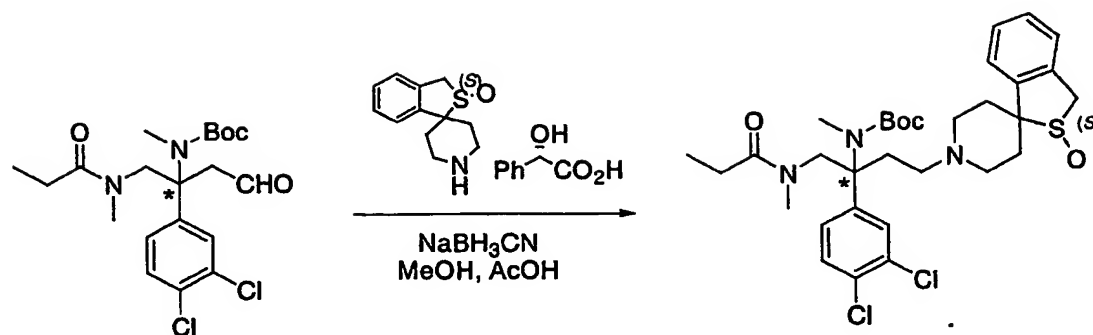
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.15 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.24 (9H, s), 2.35 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.69 (3H, s), 2.95 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 3.09 (3H, s), 3.20 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 4.44 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.71 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$).

【0257】

[実施例9(d)] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【0258】

【化 55】



【0259】

[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-3-オキソ-プロピル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 300mgをメタノール5mLに溶解させ、スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド/(S)-(+)-マンデル酸塩 363mgおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム65mgを加えた。酢酸を加えpH 4とし、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：4、次いでクロロホルム：メタノール=10：1) にて精製し、504mg(68%)の標題化合物を得た。

【0260】

MS (FAB) m/z 636 (M^+H)

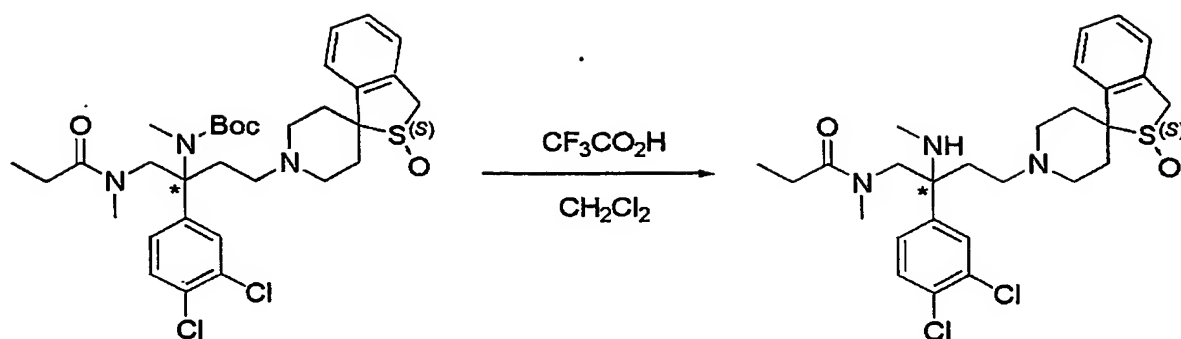
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.18 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.25 (9H, brs), 1.65-2.15 (6H, m), 2.20-3.25 (13H, m), 3.15 (3H, s), 4.00-4.25 (1H, m), 4.35-4.52 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.18-7.55 (6H, m).

【0261】

[実施例9(e)]N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブチル]-N-メチル-プロピオンアミドの合成

【0262】

【化56】



【0263】

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチリルメチルアミノ)-メチル]-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブプロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 504mgを塩化メチレン10mLに溶解させ、トリフルオロ酢酸5mLを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え中和した後、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、418mg (98%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

【0264】

MS (FAB) m/z 536 (M^+H)

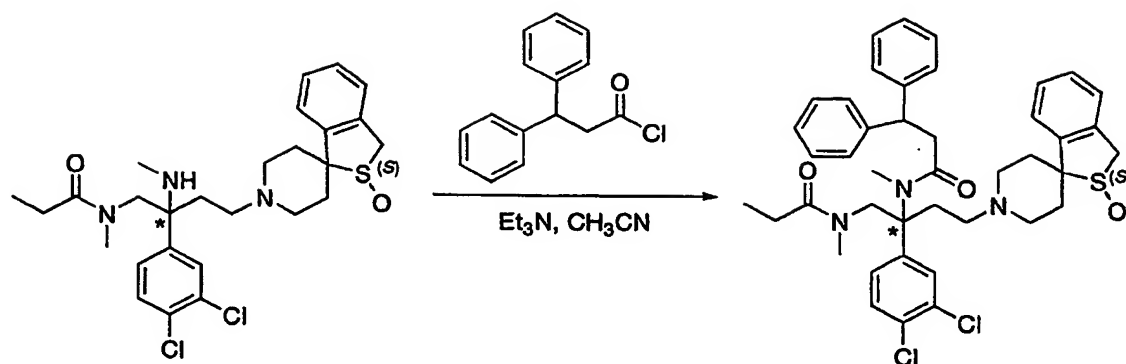
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.78-0.93 (1H, m), 1.12 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.06-1.18 (1H, m), 1.58-1.92 (3H, m), 2.10-2.66 (8H, m), 2.21 (3H, s), 2.29 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.44 (3H, s), 3.96-4.14 (2H, m), 4.30-4.50 (2H, m), 7.13-7.58 (7H, m).

【0265】

[実施例9(f)]N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3,3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブチル}-N-メチル-プロピオンアミドの合成

【0266】

【化 57】



【0267】

N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-プロチル]-N-メチル-プロピオンアミド 418mgをアセトニトリル10mLに溶解させ、氷冷下トリエチルアミン217 μ Lおよび3,3-ジフェニルプロピオニルクロライド381mgを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：4、次いで酢酸エチル：メタノール=10：1、次いでクロロホルム：メタノール=10：1) にて精製した。

【0268】

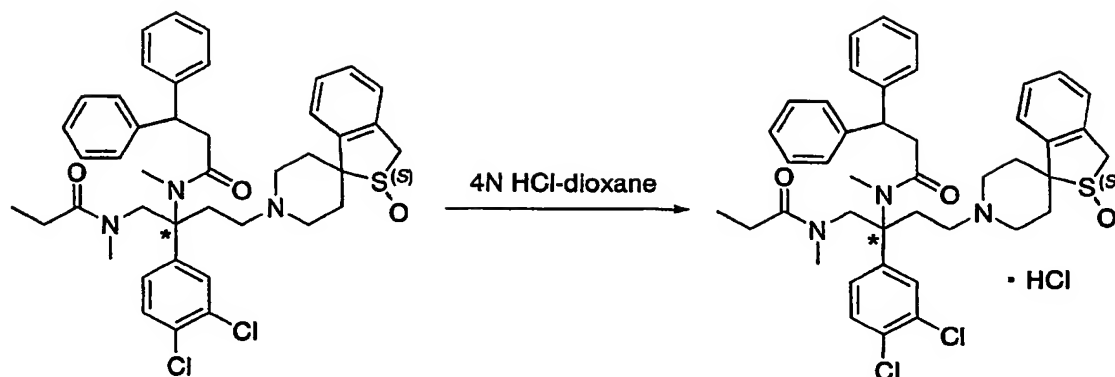
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.10(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.43-1.57(1H, m), 1.77-1.92(1H, m), 1.96-2.08(1H, m), 2.10-2.50(9H, m), 2.47(3H, s), 2.66-2.90(2H, m), 3.00-3.20(5H, m), 3.90-4.08(2H, m), 4.22-4.38(2H, m), 4.62(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.74(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.10-7.35(16H, m).

【0269】

[実施例9(g)]N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3,3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-プロチル]-N-メチル-プロピオンアミド 塩酸塩の合成 (化合物番号5)

【0270】

【化58】



【0271】

N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3,3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブチル]-N-メチル-プロピオンアミドを塩化メチレンに溶解させ、4N塩酸-1,4-ジオキサンを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルにて濾取、乾燥させ、388mg (64%)の標題化合物を得た。

【0272】

MS (FAB) m/z 744 (M^+H)

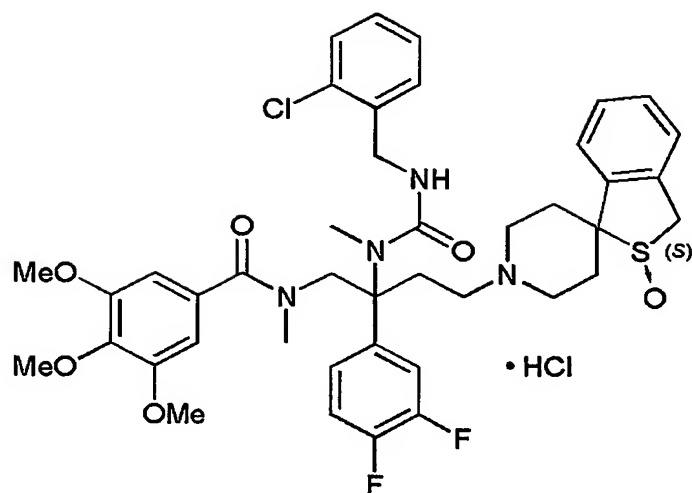
1H -NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.97 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.96 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 2.15-2.60 (13H, m), 2.88-3.52 (11H, m), 3.20 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.70-3.90 (1H, m), 4.08 (1H, d, $J=17$ Hz), 4.18 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 4.36 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 4.68 (1H, d, $J=17$ Hz), 7.00-7.50 (17H, m), 10.89 (1H, br).

【0273】

[実施例10]N-[2-[3-(2-クロロ-ベンジル)-1-メチル-ウレイド]-2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブチル]-3,4,5-トリメトキシ-N-メチル-ベンズアミド 塩酸塩 (化合物番号6)

【0274】

【化59】



【0275】

ラセミ体

MS(FAB) m/z 809 ($M+H$)

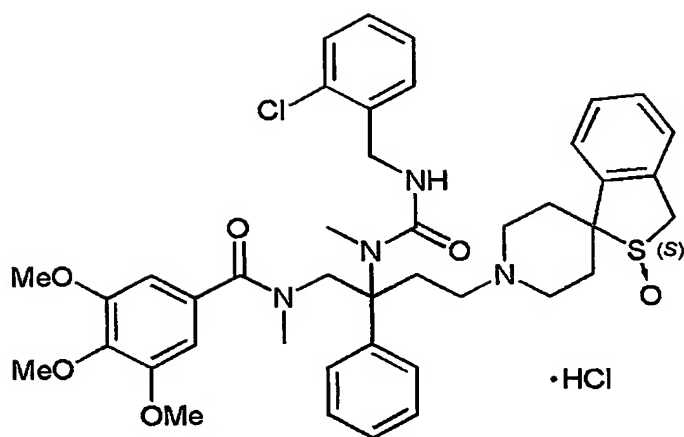
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.92-2.10 (1H, m), 2.18-2.32 (2H, m), 2.40-2.88 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.00-3.30 (5H, m), 3.43-3.82 (12H, m), 3.90-4.13 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.43-4.57 (1H, m), 4.67 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.63 (2H, s), 7.10-7.60 (12H, m), 10.6 (1H, br).

【0276】

[実施例11] N- {2- [3-(2-クロロ-ベンジル)-1-メチル-ウレイド] -2-フェニル-4- {スピロ [ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン] -(2S)オキサイド} -1-イル-ブチル} -3,4,5-トリメトキシ-N-メチル-ベンズアミド 塩酸塩 (化合物番号7)

【0277】

【化 60】



【0278】

ラセミ体

MS(FAB) m/z 773 (M^+H)

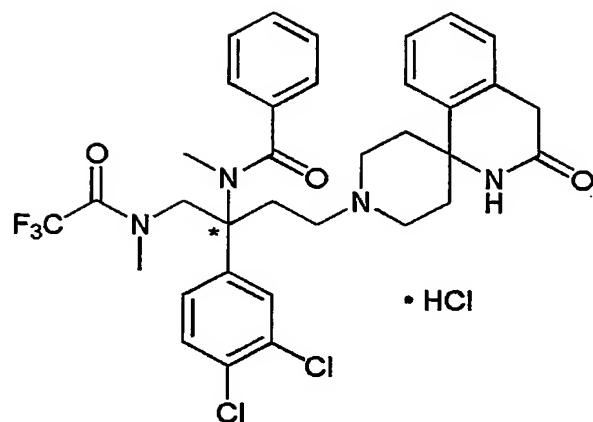
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.92–2.08 (1H, m), 2.20–2.40 (4H, m), 2.58–2.90 (3H, m), 2.94 (3H, s), 3.00–3.30 (5H, m), 3.47–3.97 (12H, m), 4.07 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.22–4.34 (2H, m), 4.60–4.78 (2H, m), 6.59 (2H, s), 7.03–7.14 (1H, m), 7.20–7.52 (13H, m), 10.6 (1H, br).

【0279】

[実施例12] N- {1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-1- } [メチル-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-アミノ] -メチル} -3- {スピロ [イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン] -3(4H)-オン} -1-イル-プロピル} -N-メチル-ベンズアミド 塩酸塩 (化合物番号8)

【0280】

【化 61】



【0281】

MS(FAB)m/z 675(M⁺H)

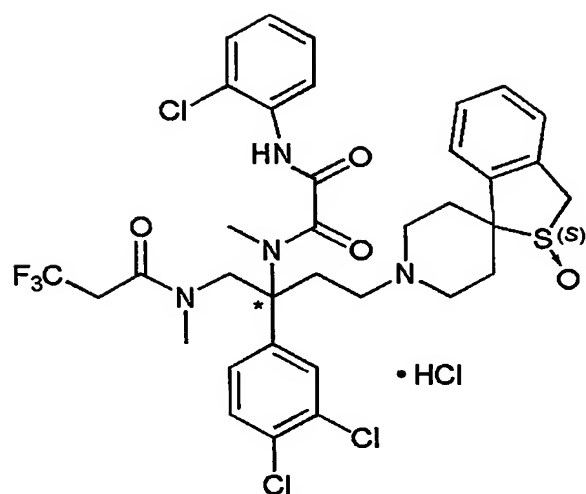
¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.90-2.08(2H, m), 2.42-2.87(4H, m), 2.97(3H, s), 3.04(3H, s), 3.12-3.70(8H, m), 4.25(1H, d, J=14.5Hz), 4.69(1H, d, J=14.5Hz), 7.15-7.77(11H, m), 7.81(1H, d, J=2.0Hz), 8.26(1H, s), 10.7(1H, br).

【0282】

[実施例13]N-(2-クロロ-フェニル)-N' - {1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-1- } [メチル-(3,3,3-トリフルオロ-プロピオニル)-アミノ] -メチル} -3- {スピロ [ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4' -ピペリジン] -(2S)オキサイド} -1-イル-プロピル} -N' -メチル-オキサリアミド 塩酸塩 (化合物番号9)

【0283】

【化 6 2】



【0284】

MS (FAB) m/z 772 (M^+H)

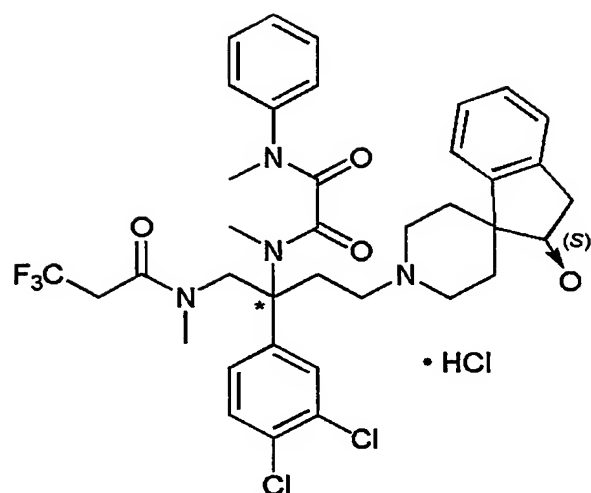
1H -NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.92-2.10 (1H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.52-2.94 (5H, m), 3.00-3.42 (7H, m), 3.50-3.80 (5H, m), 3.92-4.10 (1H, m), 4.09 (1H, d, $J=17$ Hz), 4.54 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 4.70 (1H, d, $J=17$ Hz), 7.25-7.40 (7H, m), 7.53-7.70 (4H, m), 10.34 (1H, s), 10.72 (1H, br).

【0285】

[実施例14] N- {1-(3,4-ジクロロフェニル)-1- [メチル-(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ] -メチル} -3- {スピロ [ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン] -(2S)オキサイド} -1-イル-プロピル} -N,N'-ジメチル-N'-フェニル-オキサリアミド 塩酸塩 (化合物番号10)

【0286】

【化63】



【0287】

MS(FAB) m/z 751 (M^+H)

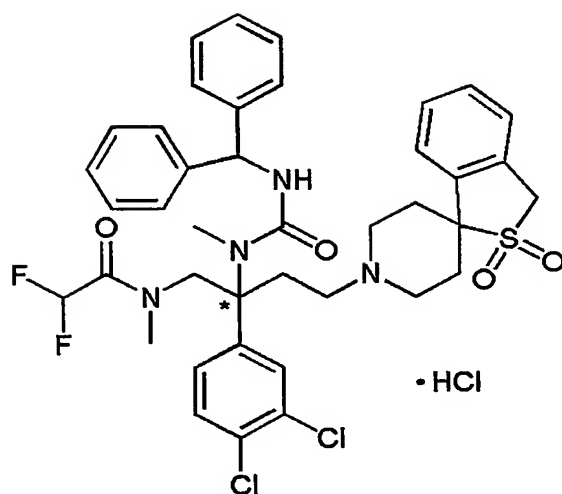
1H -NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.92-2.12 (1H, m), 2.20-2.65 (5H, m), 2.73-3.83 (18H, m), 3.90-4.28 (2H, m), 4.69 (1H, d, $J=17$ Hz), 6.64 (1H, br), 7.26-7.60 (11H, m), 10.68 (1H, br).

【0288】

[実施例15]N-[2-(3-ベンズヒドリル-1-メチル-ウレイド)-2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-2,2-ジオキサイド}-1-イル-ブチル]-2,2-ジフルオロ-N-メチル-アセトアミド 塩酸塩 (化合物番号11)

【0289】

【化 6 4】



【 0 2 9 0】

MS(FAB) m/z 783 ($M+H$)

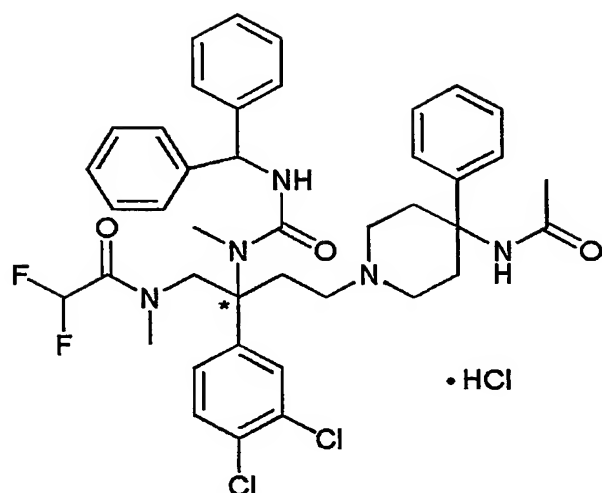
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 2.35–2.80 (9H, m), 2.90–3.80 (10H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.26 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 4.76 (2H, s), 5.83 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.66 (1H, t, $J=52.5\text{Hz}$), 7.20–7.65 (17H, m), 10.99 (1H, br).

【 0 2 9 1】

[実施例16]N- [4-(4-アセチルアミノ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-2-(3-ベンズヒドリル-1-メチル-ウレイド)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-ブチル] -2,2-ジフルオロ-N-メチル-アセトアミド 塩酸塩 (化合物番号12)

【 0 2 9 2】

【化 6 5】



【0293】

MS (FAB) m/z 764 (M^+H)

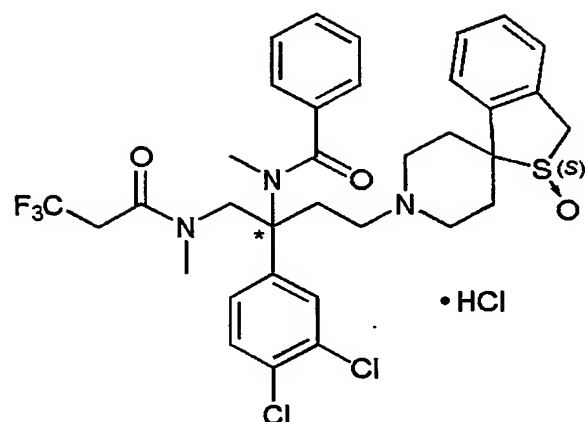
¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.93 (3H, s), 2.13–2.75 (8H, m), 2.85–3.80 (11H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.27 (1H, d, J=13.5Hz), 5.83 (1H, d, J=7.5Hz), 6.68 (1H, t, J=52.5Hz), 7.18–7.45 (16H, m), 7.50–7.62 (2H, m), 8.19 (1H, s), 10.11 (1H, br).

【 0 2 9 4 】

[実施例17] N- {1-(3,4-ジクロロフェニル)-1- { [メチル-(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ] -メチル} -3- {スピロ [ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン] -(2S)オキサイド} -1-イル-プロピル} -N-メチル-ベンズアミド 塩酸塩 (化合物番号13)

【 0 2 9 5 】

【化 66】



【0296】

MS(FAB)m/z 694 (M⁺H)

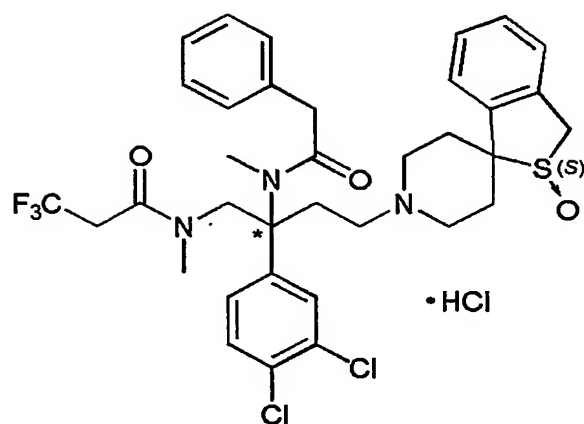
¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.02(1H, d, J=16Hz), 2.20-2.40(2H, m), 2.52-2.90(6H, m), 3.00-3.80(11H, m), 4.02-4.18(2H, m), 4.50(1H, d, J=13.5Hz), 4.70(1H, d, J=17.5Hz), 7.26-7.65(11H, m), 7.75(1H, s), 10.57(1H, br).

【0297】

[実施例18]N-[2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-2-(メチル-フェニルアセチル-アミノ)-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)オキサイド}-1-イル-ブチル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチル-プロピオンアミド 塩酸塩 (化合物番号14)

【0298】

【化 6 7】



【 0 2 9 9 】

MS(FAB) m/z 708 ($M+H$)

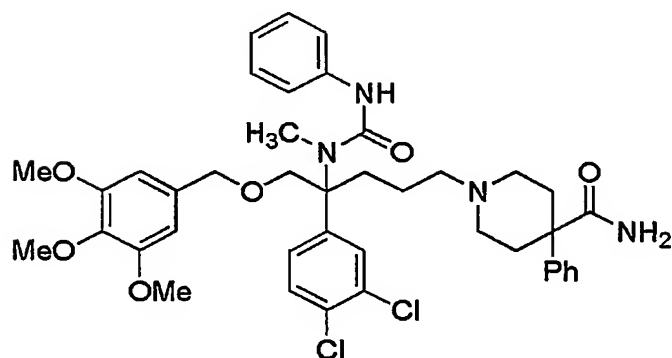
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.99 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 2.20–2.90 (8H, m), 2.94–3.20 (7H, m), 3.46–3.80 (7H, m), 3.85–4.00 (1H, m), 4.08 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.33 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.70 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.10–7.58 (12H, m), 10.6 (1H, br).

【 0 3 0 0 】

[実施例19] 1- [4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-4-(1-メチル-3-フェニル-ウレイド)-5-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジルオキシ)-ペンチル] -4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸アミド (化合物番号15)

【 0 3 0 1 】

【化 6 8】



【0302】

ラセミ体

MS(FAB)m/z 763(M⁺H)

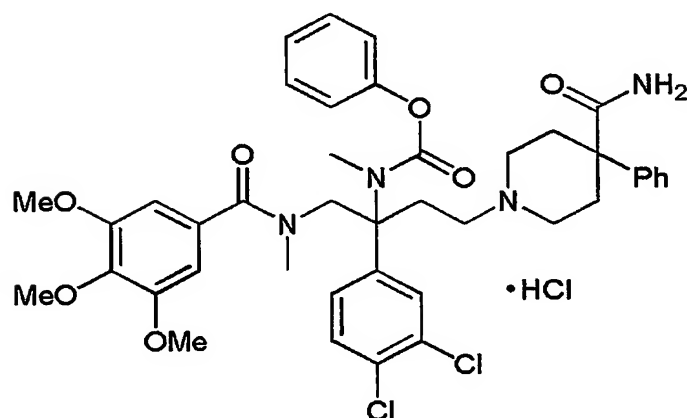
¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.20-1.38(2H, m), 1.95-2.10(4H, m), 2.16-2.40(6H, m), 2.42-2.58(2H, m), 3.05(3H, s), 3.77(6H, s), 3.83(3H, s), 4.00(1H, d, J=10Hz), 4.09(1H, d, J=10Hz), 4.48(2H, s), 5.18(2H, br), 6.44(2H, s), 6.86-7.00(3H, m), 7.18-7.40(10H, m), 7.45(1H, d, J=2.0Hz).

【0303】

[実施例20] (3-(4-カルバモイル-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-1- { [メチル-(3,4,5-トリメトキシ-ベンゾイル)-アミノ] -メチル} -プロピル)-メチル-カルバミン酸フェニルエステル 塩酸塩 (化合物番号16)

【0304】

【化69】



【0305】

ラセミ体

MS(FAB)m/z 777(M⁺H)

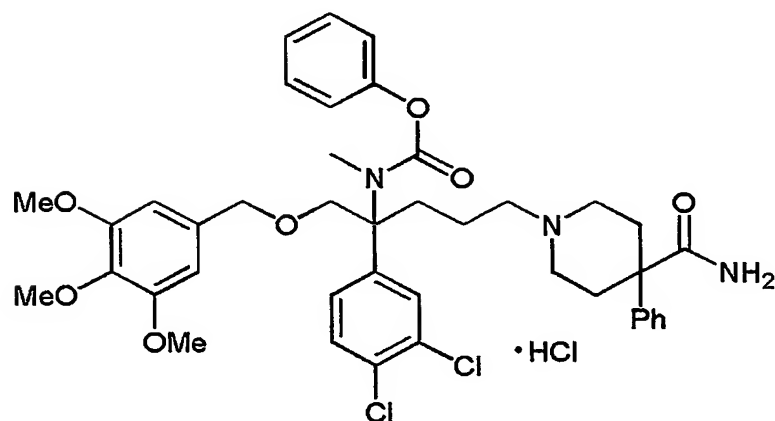
¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.00-2.20(2H, m), 2.52-3.40(16H, m), 3.50-3.82(2H, m), 3.68(3H, s), 3.80(6H, s), 3.90-4.10(1H, m), 4.57-4.72(1H, m), 6.66(2H, s), 6.93-7.60(11H, m), 7.67(1H, d, J=8.0Hz), 7.78(1H, brs), 10.70(1H, br).

【0306】

[実施例21] [4-(4-カルバモイル-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-1-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジルオキシメチル)-プチル]-メチル-カルバミン酸フェニルエステル 塩酸塩 (化合物番号17)

【0307】

【化70】



【0308】

ラセミ体

MS(FAB) m/z 764 (M^+H)

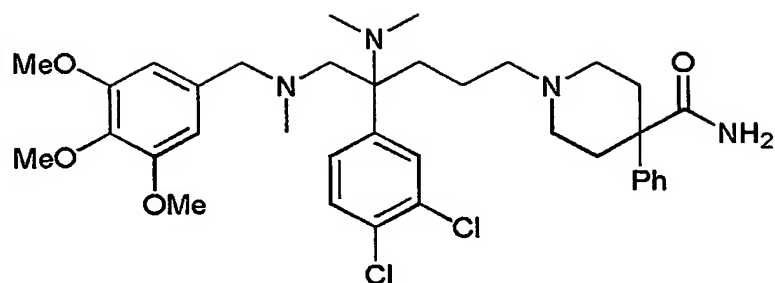
1H -NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.24-2.80(8H, m), 2.86-3.15(4H, m), 3.31(3H, s), 3.38-3.52(2H, m), 3.82(9H, s), 3.90-4.10(2H, m), 4.44(2H, s), 5.22-5.38(2H, m), 6.45(2H, s), 6.80-7.08(2H, m), 7.10-7.48(11H, m), 12.18(1H, br).

【0309】

[実施例22] 1- {4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-4-ジメチルアミノ-5- [メチル-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジル)-アミノ] -ペンチル} -4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸アミド (化合物番号18)

【0310】

【化 7 1】



【0311】

ラセミ体

MS(FAB)m/z 671 (M⁺H)

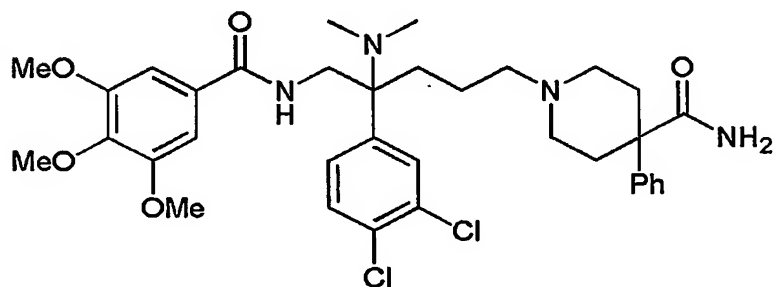
¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.30-1.48(2H, m), 1.95-2.45(19H, m), 2.50-2.65(2H, m), 2.79(1H, d, J=14Hz), 2.98(1H, d, J=14Hz), 3.33(1H, d, J=13Hz), 3.53(1H, d, J=13Hz), 3.82(3H, s), 3.83(6H, s), 5.19(2H, br), 6.48(2H, s), 7.20-7.45(7H, m), 7.64(1H, s).

【0312】

[実施例23]1- [4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-4-ジメチルアミノ-5-(3,4,5-トリメトキシ-ベンゾイルアミノ)-ペンチル] -4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸アミド (化合物番号19)

【0313】

【化 7 2】



【0314】

ラセミ体

MS(FAB)m/z 671(M⁺H)

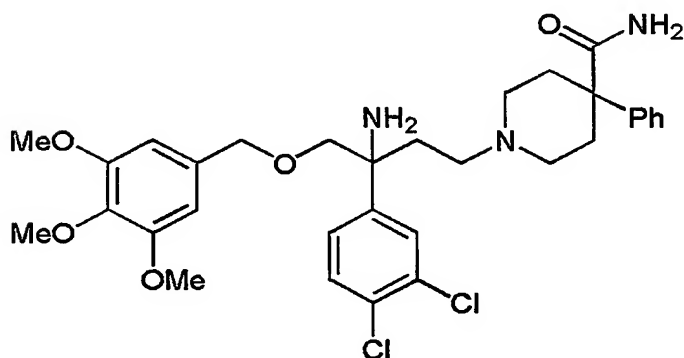
¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.33-1.56(2H, m), 1.72-1.88(1H, m), 1.94-2.10(3H, m), 2.20-2.40(12H, m), 2.44-2.58(2H, m), 3.67-3.78(1H, m), 3.82-4.00(10H, m), 5.15(2H, br), 6.50-6.58(1H, m), 6.92(2H, s), 7.20-7.38(6H, m), 7.44(1H, d, J=8.5Hz), 7.52(1H, d, J=2.0Hz).

【0315】

[実施例24]1- [3-アミノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジルオキシ)-ブチル] -4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸アミド (化合物番号20)

【0316】

【化73】



【0317】

ラセミ体

MS(FAB)m/z 616(M⁺H)

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.78-2.70(14H, m), 3.52(2H, dd, J=9.0, 25.5Hz); 3.80(6H, s), 3.83(3H, s), 4.41(2H, dd, J=12, 26.5Hz), 5.25(2H, br), 6.41(2H, s), 7.25-7.39(7H, m), 7.59(1H, d, J=2.0Hz).

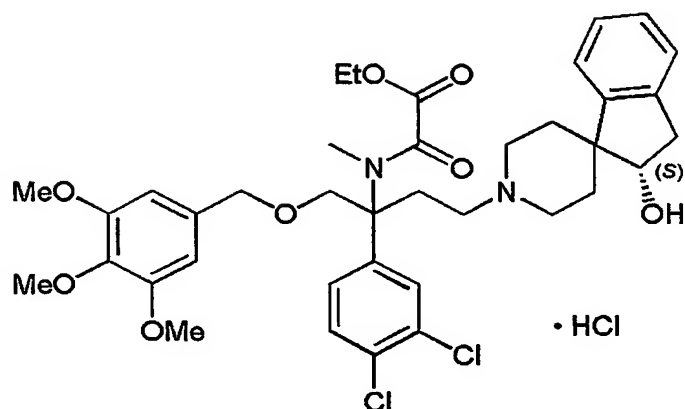
【0318】

[実施例25]N- [1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-3- {スピロ [(2S)-ヒドロキシ)イリダン-1,4'-ピペリジン]} -1-イル-1-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジルオキシ

メチル)-プロピル] -N-メチル-オキサミン酸エチルエステル 塩酸塩 (化合物
番号21)

【0319】

【化74】



【0320】

ラセミ体

MS (FAB) m/z 729 ($M+H$)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.09 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) 1.56–1.67 (1H, m), 1.88–2.34 (4H, m), 2.60–3.00 (5H, m), 3.08–3.78 (14H, m), 3.92–4.10 (2H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.27–4.50 (3H, m), 5.05 (1H, br), 6.50 (2H, s), 6.54 (2H, br), 7.05–7.50 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 10.16 (1H, br).

【0321】

[試験例1]

1. NK-1受容体結合試験

1) ヒトNK-1受容体発現細胞の作製

FuGene 6 transfection reagent (Boehringer Mannheim) $3\mu\text{L}$ を F-12 培養液 $97\mu\text{L}$ に希釈し、ヒトNK-1受容体cDNAを挿入したpCR3.1プラスミド (Invitrogen) $10\mu\text{L}$ を添加混合し、15分間インキュベーションした (トランスフェクション試薬)。培養24時間経過したCHO-K1細胞 (ATCC: CCL-61) 2×10^5 cells に対して調製したトランスフェクション試薬全量を加えた。さらにG418 (Stratagene) 存在下培養を行い

、耐性細胞をヒトNK-1受容体遺伝子導入細胞(hNK1-CHO)として使用した。

2) hNK1-CHO細胞の維持継代

トリプシン-EDTAにてhNK1-CHO細胞を処理し、F-12培養液(10%ウシ胎仔血清、10mM HEPES、100U/mL、ペニシリン、100 μ g/mLストレプトマイシン、400 μ g/mL G418を含む)にて75cm²のフラスコ(FALCON)に継代維持した。なお、受容体結合実験に使用する細胞は24well plate(IWAKI)に1 \times 10⁵個/wellの細胞密度で37℃、95% O₂、5% CO₂の条件下で48時間サブカルチャーした。

3) 受容体結合実験

24well plate上でサブコンフルエントとなったhNK1-CHOに、F-12培養液(10mM HEPES、0.1%ウシ胎仔血清を含む)450 μ L、[³H]-Substance P(Amersham社、終濃度0.5nM)、被験化合物を添加し、37℃で40分間インキュベーションを行った。非特異結合測定には被験化合物の代わりにL703606(Sigma)を添加した。インキュベーション終了後、0.1%ウシ胎仔血清を含む氷冷リン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、1N NaOH 0.5mLで細胞を溶解した。この細胞溶解液を5mLのウルチマゴールドMVを含むプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーションカウンター(Packard社、2000CA)にて放射活性を測定した。

【0322】

2. NK-2受容体結合実験

20mM HEPES 緩衝液にCloned Neurokinin Receptor Subtype 2 Human(CHO cells, Biosignal Packard社)、[³H]-SR48968(Amersham社、終濃度0.85nM)、被験化合物を混合し、27℃で60分間インキュベーションを行った。インキュベーション終了後、自動濾過装置(Brandel社)を用いて、GF/Cグラス繊維フィルター(Whatman)上に膜成分を回収した。

なお、グラス繊維フィルターは、非特異結合を低減させるために、0.1%ポリエチレンイミン液で、約4時間前処理して用いた。

膜成分回収フィルターを、5mLのウルチマゴールドMVを含むプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーションカウンター(Packard社、2000CA)にて放射活性を測定した。

【0323】

3. データ解析

被験化合物による放射性リガンド-受容体結合阻害率を次式により求め、pseudo-Hill解析によりIC₅₀(nM)を算出した。結果を表1及び2に示す。

【0324】

(数1)

$$\text{阻害率(\%)} = [1 - (C - A) / (B - A)] \times 100$$

【0325】

A: 非特異結合による放射活性

B: 被験化合物を加えない場合の放射活性

C: 被験化合物を添加した場合の放射活性

【0326】

【表1】

化合物番号	NK-1
1	1.2
2	4.3
4	3.4
5	6.3
15	1.34
16	3.5
17	6.25

【0327】

【表 2】

化合物番号	NK-2
1	1.6
2	2.1
3	1.7
4	1.5
5	1.9
8	1.7
9	7.2
10	4.1
11	8.1
12	6.1
13	2.6
14	0.34
21	8.7

【0328】

【発明の効果】

本発明のベンジルアミン誘導体又はその塩は、NK-1受容体又はNK-2受容体に対して極めて優れた拮抗作用を示し、これらを有効成分とする本発明の医薬は、過敏性腸症候群(IBS)、疼痛、不安、閉塞性気管支疾患等種々の疾患の治療剤及び予防剤として有用である。

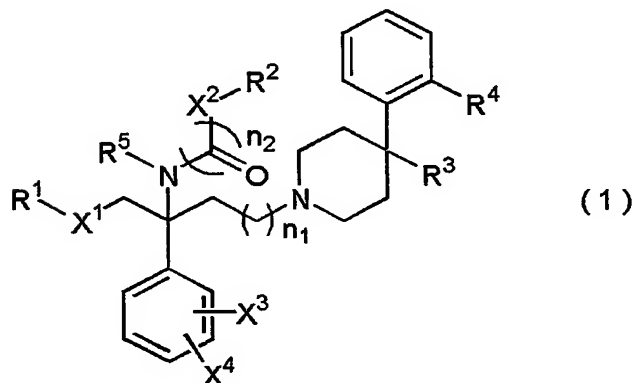
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 良好な経口吸収性を示し、NK-1受容体、NK-2受容体又はNK-3受容体に対して優れた拮抗作用を有する化合物を提供すること。

【解決手段】 一般式（1）：

【化1】



で表わされるベンジルアミン誘導体又はその塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-205114
受付番号	50301276164
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0092
作成日	平成15年 8月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 7月31日

特願 2 0 0 3 - 2 0 5 1 1 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 0 8 3 3 9]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋小舟町 1 0 番 1 1 号

氏 名

ゼリア新薬工業株式会社